



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор — **Люсов В.А.**
Заместители главного редактора —
Колпаков Е.В.
Гордеев И.Г.

Ответственный редактор —
Некрасова Л.И.

Ответственный секретарь —
Федулаев Ю.Н.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Гуревич М.А.

Джанашия П.Х.

Задонченко В.С.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Чазова И.Е.

Шевченко Н.М.

Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Говорин А.В. (Чита)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Искандеров Б.Г. (Пенза)

Коваленко В.М. (Киев, Украина)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Лещинский Л.А. (Ижевск)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревитов А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталева О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (78)

2009

Главный редактор — **Люсов Виктор Алексеевич,**

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

Заместитель главного редактора — **Гордеев Иван Геннадиевич**

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел/факс 918-72-84,
тел. 8-926-534-59-12, эл. почта: cardio-15@yandex.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — апрель 2008 г.).

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.

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

Установочный тираж — 7 000 экз.

© Российский кардиологический журнал

Леркамен 20

лерканидипин

Современный
дигидропиридиновый
антагонист кальция
3-го поколения



Эффективный контроль АД¹ /
24-ч антигипертензивное
действие²



Оптимальная переносимость
среди других дигидропиридиновых
антагонистов кальция /
Меньше отеков голени^{3,4}



Высокая приверженность
лечению артериальной
гипертензии⁵

ЛРС-006976/08

Эталон приверженности лечению артериальной гипертензии



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРИВЕТСТВИЕ КОНГРЕССУ

NATIONAL CARDIOLOGY CONGRESS ADDRESS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 6 Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В.
Этиология и факторы развития
и прогрессирования тяжелой
и злокачественной артериальной гипертензии

- 6 Lusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V.
Main causes and risk factors of development
and progression of severe and malignant arterial
hypertension

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- 17 Кокорин В.А., Сытник Н.В., Дударева А.В.,
Волов Н.А., Люсов В.А.
Активность ренин-ангиотензин-
альдостероновой и симпато-адреналовой
систем у больных в отдаленные сроки после
первичного инфаркта миокарда
- 22 Сукманова И.А., Яхонтов Д.А.
Значение оксидативного стресса
и дисфункции эндотелия при диастолической
ХСН у пациентов разных возрастных групп
- 27 Акаимова О.Н., Коц Я.И., Синицын В.Е.
Состояние периферической
и внутрисердечной венозной системы сердца
при хронической сердечной недостаточности
у больных ишемической болезнью сердца

- 17 Kokorin V.A., Sytnik N.V., Dudareva A.V.,
Volov N.A., Lusov V.A.
Long-term activity of renin-angiotensin-
aldosterone and sympatho-adrenal systems in
patients with primary myocardial infarction
- 22 Sukmanova I.A., Yakhontov D.A.
The role of oxidative stress and endothelial
dysfunction in diastolic chronic heart failure
patients of various age groups
- 27 Akaemova O.N., Kots Ya.I., Sinitsyn V.E.
Peripheral and intracardiac venous system in
chronic heart failure among patients with coronary
heart disease

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 32 Мусина Н.П., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.
Оценка эффективности медикаментозной
терапии у больных, перенесших ишемический
инсульт
- 37 Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Горлова А.В.
Сравнительная эффективность
кардиоцитопротекторов в комплексном
лечении гипертонической болезни
- 43 Беляева О.Д., Баженова Е.А., Большакова О.О.,
Березина А.В., Беркович О.А., Ан-Нахар Х.А.,
Баранова Е.И.
Опыт применения комбинированной
антигипертензивной терапии у больных
абдоминальным ожирением
- 49 Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербаклова Т.Г.,
Спорова О.Е.
Эффективность и безопасность длительной
терапии индапом у больных пожилого
и старческого возраста с артериальной
гипертензией

- 32 Musina N.P., Drapkina O.M., Ivashkin V.T.
Pharmaceutical treatment effectiveness in patients
with ischemic stroke
- 37 Khlebodarov F.E., Mikhin V.P., Gorlova A.V.
Comparative effectiveness of cardiocyte protectors
in complex management of arterial hypertension
- 43 Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Bolshakova O.O.,
Berezina A.V., Berkovich O.A., Baranova E.I.
Combined antihypertensive therapy in patients
with abdominal obesity
- 49 Statsenko M.E., Belenkova S.V.,
Shcherbakova T.G., Sporova O.E.
Long-term indap therapy effectiveness and safety
in elderly patients with arterial hypertension



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- | | |
|--|---|
| <p>55 Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н.
Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте</p> | <p>55 Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Domashenko M.A., Fedorova T.N., Sharypova T.N.
Clinical effectiveness and antioxidant activity of mildronate in ischemic stroke</p> |
|--|---|

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONERS

- | | |
|---|--|
| <p>64 Небиеридзе Д.В., Кулиева Р.Г., Саргсян В.Д., Винницкая Н.Л.
Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2 типа</p> | <p>64 Nebieridze D.V., Kulieva R.G., Sargsyan V.D., Vinnitskaya N.L.
Beta-adrenoblocker therapy in arterial hypertension, metabolic disturbances, and Type 2 diabetes mellitus</p> |
|---|--|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|---|
| <p>68 Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А., Мелентьев А.С., Вершинин А.А., Серова Л.Д.
Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп</p> | <p>68 Malygina N.A., Kostomarova I.V., Melentyev I.A., Melentyev A.S., Vershinin A.A., Serova L.D.
Molecular and genetic markers for coronary heart disease prognosis in elderly patients</p> |
| <p>73 Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.
Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра</p> | <p>73 Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E.
Endothelium receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today, and tomorrow</p> |
| <p>82 Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамolina О.В.
Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертензии</p> | <p>82 Medvedev I.N., Kumova T.A., Gamolina O.V.
Renin-angiotensin system role in arterial hypertension development</p> |
| <p>85 Beckey C, Lundy A, Lutfi N.
Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии</p> | <p>85 Beckey C, Lundy A, Lutfi N.
Lercanidipine in the treatment of arterial hypertension</p> |

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- | | |
|---|---|
| <p>94 Миллер О.Н., Белялов Ф.И.
Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах</p> | <p>94 Miller O.N., Belyalov F.I.
Atrial fibrillation: pre-hospital, hospital, and ambulatory management tactics</p> |
|---|---|

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

ANNIVERSARIES

- | | |
|--|--|
| <p>112 110 лет со дня рождения П.Е. Лукомского</p> | <p>112 P. Lukomsky: 110-year anniversary</p> |
|--|--|

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2009 ГОДА

**Дорогие коллеги, участники конгресса, иностранные гости,
авторы и читатели журнала!**

От имени редколлегии, редакционного совета Российского кардиологического журнала и от себя лично сердечно приветствую ученых, врачей, представителей фармацевтических компаний на главном ежегодном форуме кардиологов!

Основной побудительной причиной организации очередного национального конгресса является высоко — профессиональное общение представителей различных научных школ кардиологов, география которых включает в себя Москву и Санкт-Петербург, Смоленск и Новосибирск, Томск и Саратов, Екатеринбург и Ростов-на-Дону, Казань и Тюмень, Курск, Уфу и Самару, Челябинск и Нижний Новгород. При этом, авторитет этих школ признан не только в России, но и далеко за ее рубежами.

Кардиология, как наука, по сути зародилась и становилась на ноги в XX веке и с ее развитием и становлением в России связаны имена многих блестящих клиницистов, физиологов, фармакологов. Но, пожалуй, самыми крупными и яркими из них являются имена академиков Павла Евгеньевича Лукомского и Александра Леонидовича Мясникова, 110-ю годовщину со дня рождения которых мы отмечаем в 2009 году.

Современная кардиология — комплексная наука, объединяющая классическую терапевтическую практику, достижения лабораторно — инструментальной диагностики, интервенционной кардиологии и кардиохирургии, а также клинической фармакологии. В этой связи общение участников Национального

Конгресса кардиологов является великолепной школой осмысления новейших достижений в науке, средством формирования системного подхода к изучению кардиологической патологии, взаимопроникновения и значительного расширения знаний кардиологов.

Предстоящая на конгрессе большая совместная работа призвана определить основные научные ориентиры и стратегические направления, помочь объединить усилия в решении самых больших проблем российской и мировой кардиологии, внедрить высокоэффективные методы, препараты и приборы в повседневную практику борьбы с сердечно — сосудистыми заболеваниями.

Надеюсь, что Национальному Конгрессу кардиологов удастся решить вопросы разумной унификации подходов к классификации болезней, к тактике применения высокоэффективных малоинвазивных безопасных методов диагностики и лечения, определения стратегии широких профилактических программ первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

От всей души желаю российским кардиологам здоровья, продуктивной работы и решения всех поставленных задач!

Благодарю авторов нашего журнала — научных работников и врачей — за инициативное творческое сотрудничество на благо здоровья населения России.

Главный редактор Российского кардиологического журнала, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент ВНОК, профессор



В.А. Люсов

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ*Люсов В.А.^{1*}, Евсиков Е.М.², Теплова Н.В.¹**Кафедра госпитальной терапии №1, РГМУ¹; 15 городская клиническая больница им.О.М.Филатова², Москва***1.1. Вопросы классификации ЗАГ**

Формы тяжелого и злокачественного течения артериальной гипертензии (АГ) одним из первых в России выделил в отдельный синдром Е.М.Тареев (1948). Среди наиболее характерных признаков синдрома автор называл высокое АД, отек диска зрительного нерва, быстрое нарастание почечной недостаточности, резистентность к проводимой гипотензивной терапии [1,2].

В зарубежной литературе внимание к этой патологии и осложнению хронической АГ было также существенным и названные критерии злокачественной АГ (ЗАГ) нашли отражение в основных международных классификациях заболевания, опубликованных с середины XX века [3,4,5,6].

Несколько позже, были описаны и такие существенные признаки синдрома ЗАГ, как быстрое развитие сосудистых осложнений, нарушение зрения и геморрагии на глазном дне, симптомы отека мозга и инсульта, прогрессирующая коронарная недостаточность и развитие инфаркта миокарда, лево-желудочковой недостаточности и отека легких, поражение почек по типу фибриноидного некроза и мукоидного набухания междольковых артерий почек [7,8], с прогрессированием изменений в моче, снижением концентрационной функции почек, падением почечного кровотока, нарастанием тяжести почечной недостаточности [2,10] и развитием микроангиопатической гемолитической анемии [9]. При развитии синдрома ЗАГ продолжительность жизни у 50% больных не превышала 6-12 мес.[11,12].

В последующих документах, в том числе в международной классификации АГ, составленной по материалам V отчета объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления США, рекомендованной комитетом экспертов ВОЗ по АГ (1993) для использования в странах мира, очень тяжелая АГ (very severe) — гипертензия IV степени тяжести была отнесена к диапазону величин АД систолического -210 мм рт.ст. и выше, диастолического — 120 мм рт.ст. и более [13].

В европейских рекомендациях последнего пересмотра рабочей группы по лечению АГ-ESH, ESC (2007)[14], основными критериями ЗАГ были назва-

ны: значительное повышение диастолического АД, которое обычно, но не всегда, превышает 140 мм рт.ст., поражение сосудов глаз, проявляющееся кровоизлияниями или экссудатами в сетчатку или отеком соска зрительного нерва [15], нарушение ауторегуляции тонуса сосудистой стенки артерий в результате фибриноидного некроза и пролиферации миоинтимы [16]. Характерным для тяжелой и злокачественной АГ фатальным осложнением также является расширение аорты, чаще в восходящем ее отделе [17].

Злокачественным такой вариант АГ исследователи проблемы называют из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых поражений. Детальная оценка степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, при тяжелой, резистентной к гипотензивному лечению АГ, была предметом отдельного изучения в работах кардиологов Северной Америки. Ими было установлено, что вероятность развития таких осложнений, как стенокардия, инфаркт миокарда, мозга и др., у больных с резистентной АГ в городских популяциях возрастает почти в 3 раза [18] и при этом значительно снижаются показатели выживаемости больных [19].

1.2. Резистентные АГ

Одним из основных признаков и составляющих при тяжелой и злокачественной АГ является резистентность к гипотензивной терапии. Критериями низкой чувствительности к лечению современные международные классификации АГ называют: отсутствие снижения АД менее 140/90 мм рт.ст. при терапии тремя гипотензивными препаратами, включая диуретик, в дозах близких к максимальным [20]. Пациентов, АД которых удается контролировать только с применением комбинации из 4 и более препаратов, также следует считать больными с резистентным течением АГ [21].

В современных российских классификациях АГ последнего периода одновременно были приведены характеристики и резистентной, и злокачественной АГ — первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальных гипертензий, ВНОК и МС ССЗ (ДАГ 1)[22]. Резистентным к проводимой гипотензивной терапии, согласно этим документам, рекомендуется считать такое течение АГ, при котором

снижение систолического АД, на фоне рациональной терапии с использованием адекватных доз трех и более гипотензивных препаратов, составляет меньше 15%, а диастолического — 10% от исходного уровня. Критериями же ЗАГ авторы доклада считают: повышение АД более 220/130 мм рт.ст. в сочетании с ретинопатией III-IV степени по Кейту-Вегенеру, фибриноидный ангиолонекроз, выявляемый при микроскопии биоптатов почек. При этом у больных ЗАГ, в большинстве случаев, выявляются: гипертрофия миокарда, нарушения ритма сердца, предрасположенность к фибрилляции желудочков, развитию инфаркта миокарда и нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, протеинурии, почечной недостаточности [22].

По немногочисленным данным литературы, частота резистентных АГ в популяции составляет от 11 до 19%, что в несколько превышает частоту тяжелых АГ и ЗАГ [23,24]. Исследователи вопроса обращают внимание на то обстоятельство, что резистентность к терапии может быть связана как с методологией измерения АД, характером гипотензивной терапии, отношением пациента к выполнению рекомендаций врача, так и с патогенетическими особенностями самой АГ. В первом случае подбор схемы гипотензивного лечения в специализированном стационаре позволяет добиться удовлетворительного контроля АД, и такие случаи трактуются как "псевдорезистентность". Во втором случае даже направленный подбор комбинации гипотензивных средств может не привести к полной нормализации АД и снижению риска развития сосудистых осложнений — так называемая "истинная" резистентность.

Детальный анализ причин "псевдорезистентности" АГ был проведен в исследовании северо-американских авторов [23]. Оценив эффективность лечения у 1281 больного с резистентной АГ, направленных для обследования и подбора гипотензивной терапии в отделение артериальных гипертензий стационара, исследователи установили, что доля больных с "истинной" резистентностью составила в выборке 11% (141 больной), при этом у половины из них (53%), удалось добиться эффективного контроля АД путем оптимизации гипотензивной терапии. Большая часть исследованных больных — 58%, исходно не получали терапию, адекватную тяжести АГ, еще четверть больных (25%) или не принимали гипотензивные средства, или лечились эпизодически. Вторичный характер АГ был выявлен у 64 больных — у 45% больных с "истинной" резистентностью [23].

В другом исследовании, проведенном кардиологами США, было установлено, что доля больных АГ с "истинной" резистентностью к гипотензивной терапии, в выборке из более чем 600 пациентов составила 19,3% [24].

Причины "истинной" резистентности к гипотензивной терапии мало изучены и, в основном, называ-

ются авторами предположительно. Так, эксперты комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного АД Американской Ассоциации Сердца называют в числе основных причин резистентности вторичные АГ, и, в том числе, связанные с синдромом обструктивного апноэ, ренопаренхиматозными поражениями, первичным гиперальдостеронизмом, стенозами почечных сосудов [21]. Реже среди причин фигурируют феохромоцитома, болезнь Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктация аорты, опухоли мозга. Наиболее значимыми причинами псевдорезистентности авторы считают отсутствие приверженности к лечению, перегрузку объемом жидкости, лекарственные причины, сопутствующие заболевания и патологические состояния — в первую очередь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром.

1.3. Распространенность и причины ЗАГ

Данные о частоте и распространенности тяжелых и злокачественных АГ значительно варьируют в статистике различных исследовательских групп. Так, сотрудники отдела артериальной гипертензии института клинической кардиологии АМН СССР, по результатам обследования 4250 больных с АГ, выявили ЗАГ у 100 пациентов (2,4%), возраст которых превышал 50 лет, из них у 42% было диагностировано реноваскулярное поражение, а у 7% — гипертоническая болезнь. Синдром ЗАГ наиболее часто выявлялся при симптоматических АГ — у 30% больных и редко — у 0,19% больных гипертонической болезнью. Частота синдрома ЗАГ в исследовании была максимальной в группе больных с реноваскулярной АГ — 31% [25].

В ряде клинических исследований было установлено, что частота синдрома ЗАГ существенно различается при вторичных нефрогенных и вазоренальных АГ и зависит от ряда факторов. При хроническом гломерулонефрите, в финальных стадиях прогрессирования, по статистике, приводимой проф. Е.Е. Гогиным и соавт., последняя составляет от 4 до 11,5%, при хроническом пиелонефрите — 15-35%, при вазоренальной АГ — 30% [11,26].

В исследовании Е.М.Евсикова и соавт. из 2894 больных с хронической АГ, которым до госпитализации в стационар с целью уточнения генеза гипертензии был поставлен диагноз гипертоническая болезнь, синдром ЗАГ был выявлен у 45 больных (1,6%). Более чем у 60% больных ЗАГ была связана с ренопаренхиматозными поражениями и вазоренальными заболеваниями [27].

Из вторичных АГ, приводящих к развитию тяжелых форм гипертензии, большинство исследователей называет в порядке убывания частоты: нефрогенные, в том числе паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярные причины, эмболии мелких ветвей

почечных артерий, опухоли почек, склеродермию, узелковый периартериит, системную красную волчанку, эндокринные заболевания, в том числе опухоли — феохромоцитому, первичный гиперальдостеронизм и, только в отдельных случаях, синдром ЗАГ связывают с осложненным течением гипертонической болезни [5,6,11,28,29].

По данным экспертов ВНОК, представленным в программном документе ДАГ 1, среди причин ЗАГ преобладают эндокринные опухоли, а на долю больных с феохромоцитомой может приходиться до 40% от всего числа случаев синдрома [22].

К формам тяжелого, резистентного к гипотензивной терапии течения АГ, современные авторы международных и отечественных классификаций относят и все другие типы гипертонических кризов, не обязательно связанные с опухолями хромаффинной ткани [13,20,22].

Возможно, что одной из частых эндокринных причин тяжелого течения АГ является гиперальдостеронизм. Одним из первых детальных исследований по данному вопросу была работа, проведенная клиницистами исследовательской группы Beevers D.G. et al. Ими было установлено, что частота злокачественного течения АГ у больных при первичном гиперальдостеронизме составляет 7,4%, а сосудистых поражений — 30% [30]. Дальнейшее изучение распространенности этого эндокринного заболевания, позволило установить, что он связан с развитием резистентной АГ не менее чем у 20% больных в общей популяции населения США [31].

Сходная статистика была приведена и экспертами ВНОК в документах ДАГ 1 и ДАГ 2. По их данным, при первичном гиперальдостеронизме синдром ЗАГ встречается часто и на его долю приходится не менее 12% всех случаев [22,36].

Распространенной формой синдрома ЗАГ авторы приведенных выше классификаций, считают и гипертензию при беременности [22,36]. Установлено, что АГ осложняет течение беременности у 8-10% женщин. На поздних ее сроках течение АГ может ухудшаться, причем даже уровень АД свыше 170/110 мм рт.ст. является значимым фактором риска развития отека мозга, судорожного синдрома (пре- и эклампсии) и инсульта [32-35].

Причины развития тяжелых АГ редко анализируются в патоморфологических исследованиях. Нам известны единичные исследования такого плана, которые были опубликованы отечественными специалистами. Данные морфологов свидетельствуют о том, что у умерших больных, страдавших при жизни синдромом ЗАГ, чаще всего выявляют такие причины вторичных АГ, как хронический гломерулонефрит и пиелонефрит, стенозирующие поражения почечных артерий, заболевания надпочечников. Значительно реже, только в 0,15% случаев, при синдроме ЗАГ мор-

фологи на аутопсии не находят заболеваний, являющихся причиной вторичных АГ [7,8].

Следовательно, развитие синдрома ЗАГ исследователи связывают с наличием и прогрессированием у больных почечных, реноваскулярных, сосудистых, эндокринных и других хронических и острых заболеваний и поражений, частота и соотношение которых пока точно не известны. Развитие тяжелой или ЗАГ возможно и у больных с первичной АГ, но основные механизмы и причины этих форм заболевания пока не идентифицированы, а статистика их отсутствует.

1.4. Вазоренальные и нефрогенные причины и механизмы в развитии синдрома резистентной и злокачественной артериальной гипертензии

Практически все крупные исследования по проблемам вазоренальных АГ указывают на тесную связь между развитием тяжелых и резистентных к терапии АГ и типом сосудистых поражений, характер которых значительно отличается в различные периоды жизни [37,38]. Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжелая вазоренальная АГ у детей чаще обусловлена фибромаскулярной дисплазией почечных артерий [39], которая не менее чем в 10% носит семейный характер [40] и часто имеет двухстороннюю локализацию [37,38].

У пожилых больных наиболее частой причиной реноваскулярных АГ, с резистентным к гипотензивной терапии течением, является атеросклероз аорты и почечных артерий [41,42]. Эти сведения получены североамериканскими и европейскими исследователями по данным ангиографического исследования большого контингента больных АГ. Так, в исследовании Anderson G.H. Jr. et al., проведенном на большой группе больных АГ в возрасте старше 50 лет было установлено, что у 12,7% из 4429 больных с резистентной АГ она носила вторичный характер и у 35% этих пациентов выявлены реноваскулярные ее причины [43].

Показатель частоты ЗАГ у больных с вазоренальными АГ, видимо, в большой степени зависит от выраженности нарушений почечной гемодинамики и в меньшей — от характера патологии, вызывающей стенозирование и деформацию почечных артерий. Так, Г.Г. Арабидзе и соавт. установили, что стенотическое поражение почечных артерий при синдроме ЗАГ было в 25% случаев связано с атеросклерозом, с фибромаскулярной дисплазией — в 33%, с панартериитом аорты и ее ветвей — в 30% [25].

Методы хирургического лечения вазоренальных гипертензий, в том числе реконструкция, ангиопластика, стентирование почечных артерий, позволяют улучшить течение тяжелых АГ и ЗАГ [44-46]. При фибромаскулярной дисплазии, гипотензивный эффект от реваскуляризации почек методом пластики почечных артерий оказался выше, чем при атеро-

склеротическом стенозе почечных артерий и аортоартериите Такаюсу [44].

Среди наиболее значимых и часто диагностируемых причин развития синдрома ЗАГ после вазоренальных называют нефрогенные. Синдром ЗАГ тесно связан с патологией почек и их сосудов, однако описывается и у больных с интактной функцией и неизменной морфологией почек [7,8,25,47,48].

Самыми частыми нефрогенными АГ, осложняющимися развитием ЗАГ, являются паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярные причины, эмболии мелких ветвей почечных артерий, опухоли почек, поражения почек и их сосудов при склеродермии, узелковом периартериите, системной красной волчанке и др. [5,6,11,28,29].

Не только характер почечного поражения, но и выраженность изменений азотовыделительной функции, как проявления почечной недостаточности (ХПН), тесно связаны с риском развития синдрома ЗАГ. В ряде работ была показана связь между тяжестью АГ и характером прогрессирования почечной недостаточности. Bengtsson U. длительно наблюдая 79 больных с хроническим пиелонефритом, отметил быстрое снижение СКФ при наличии у них тяжелой АГ и выраженной ретинопатии [49]. Mogensen С.Е. у больных с диабетической нефропатией отметил, что снижение уровня клубочковой фильтрации за период длительного наблюдения существенно зависело от тяжести АГ и степени компенсации АД [50]. Исследователи из Южной Африки приводят данные о том, что частота развития ЗАГ у больных с терминальной ХПН составляет, в среднем, 16%, а у лиц негроидной расы почти в два раза выше — 35% [10].

Формирование резистентности к многокомпонентной гипотензивной терапии у больных с хронической АГ также может быть связано с выраженностью нарушений азотовыделения почками. Так, по данным многоцентрового исследования ALLHAT, развитие у больных АГ с хроническими паренхиматозными поражениями почек ХПН, при увеличении креатинина свыше 1,5 мг/дл, являлось значительным предиктором формирования резистентности к гипотензивной терапии [51].

В развитии синдрома ЗАГ у больных с конечными стадиями почечных паренхиматозных заболеваний большое значение придается объемному фактору [52-54]. У большинства больных с почечной недостаточностью и синдромом ЗАГ в исследовании Luft F.C. et al., уменьшение внутрисосудистого объема жидкости сопровождалось повышением чувствительности к проводимой гипотензивной терапии, и одновременно, приводило к улучшению азотовыделительной функции почек [52].

Значительное увеличение объема циркулирующей крови было выявлено северо-американскими авторами и у части больных эссенциальной гипертензией

с резистентным к терапии течением АГ. Исследователи констатировали, что расширение объема внутрисосудистой жидкости у таких больных может быть одной из существенных причин формирования резистентности к проводимому гипотензивному лечению и обосновывали целесообразность проведения в таких случаях массивной дегидратационной терапии [54].

Тесную связь между расширением внутрисосудистого объема (ОЦК, сердечный выброс, ОПСС) и устойчивостью к гипотензивной терапии выявили у больных с резистентным течением АГ исследователи из клиники Мейо (США) Taler S.J. et al. При увеличении дозы назначаемого диуретика эта зависимость существенно уменьшалась [55].

Применение способов уменьшения объема внутрисосудистой жидкости, чаще всего диуретической терапии, значительно снижает тяжесть течения ЗАГ. Практически все современные международные методические рекомендации называют использование диуретической терапии в комплексе гипотензивного лечения одним из основных способов преодоления состояния рефрактерности [13,20,22,36]. Обязательное применение диуретиков в аксимальных дозах рассматривается английскими кардиологами как одна из мер преодоления резистентности АГ [23,56].

Большая роль в формировании синдрома ЗАГ при нефрогенных АГ принадлежит и механизмам активации гуморальных прессорных систем почки — в первую очередь, РАС и симпатико-адреналовой системы. Уже в начале 70-х годов XX столетия, когда в клиническую практику для диагностики вазоренальных гипертензий стали широко внедряться ангиографические методы и появилась возможность исследовать уровень ренина в плазме крови, сформировалось представление о ведущей роли активации этой системы в механизмах формирования стойкой и высокой почечной АГ [57-62]. Результаты ряда клинических работ подтвердили значение активации РАС почек в развитии устойчивой периферической вазоконстрикции и формировании высокой АГ при различных типах стенотических изменений почечных артерий [25,63,64].

Изменение активности РАС почек было отмечено и у больных с нефрогенными АГ, осложненными злокачественным гипертензивным синдромом. Авторы цитируемого выше исследования — Г.Г. Арабидзе и соавт. — установили, что при синдроме ЗАГ нефрогенного происхождения имеет место снижение почечного кровотока, повышение суммарной секреции ренина почками и увеличение концентрации альдостерона в крови, взятой из правого предсердия. В группе больных с синдромом ЗАГ неустановленного генеза с первичной АГ эти изменения не были выраженными [25,71].

Данные о роли и активности РАС при нефрогенных и вазоренальных АГ послужили теоретическим

основанием для создания класса гипотензивных препаратов, подавляющих активность этой системы, в том числе конкурентных антагонистов ангиотензина — саралазина [65], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [66-69]. Широкое внедрение в клиническую практику названных классов гипотензивных препаратов ряд исследователей вопроса считает одной из причин уменьшения, к настоящему времени, распространенности как тяжелых, злокачественных, так и резистентных к терапии форм АГ [22,70].

Значимость альдостеронового механизма в развитии синдрома ЗАГ при нефрогенных АГ до настоящего времени уточняется. Большинство исследований, проведенных у больных с синдромом ЗАГ различного генеза, выявило тенденцию к увеличению плазменной концентрации гормона и мочевого выведения основных его метаболитов [25,62,72-75], что позволило Laragh J.H. et al. сформулировать концепцию о гиперфункции и однонаправленном участии почечно-надпочечниковой гормональной системы в патогенезе АГ при синдроме ЗАГ [61].

В немногочисленных работах у больных с ЗАГ оценивались не только активность гормональной функции надпочечников, но и визуальные признаки их увеличения. В исследовании В.В.Селезнева частота обнаружения ультразвуковых признаков гиперплазии надпочечников составляла у больных с нефроптозом, осложненным синдромом ЗАГ, 42%, а с нефроптозом и стабильной АГ — только 9% [76]. То есть, развитие тяжелой АГ было существенно связано у этих больных с изменениями размеров и структуры этих эндокринных образований.

Развитие представлений о роли почечно-надпочечниковой гормональной системы в патогенезе тяжелых форм АГ и синдрома ЗАГ позволили специалистам предложить хирургическую тактику удаления и частичной резекции надпочечников у части больных с неконтролируемым течением АГ и высоким уровнем экскреции альдостерона с мочой [77-80]. Авторы, однако, не получили достаточно убедительных данных о выраженном гипотензивном эффекте подобных вмешательств. Доля “хороших” результатов у прооперированных больных не превышала 15-25%.

Другим обсуждаемым в литературе нефрогенным механизмом патогенеза синдрома ЗАГ является уменьшение продукции в почках депрессорных веществ — простагландинов и кининов. Исследования этого плана при синдроме ЗАГ практически отсутствуют, но в отдельных работах было показано, что более тяжелые формы АГ характеризуются снижением суточной экскреции с мочой калликрейна, уменьшением концентрации в плазме периферической крови простагландиноподобных субстанций серий А и Е, увеличением уровня простагландина F и возрастанием коэффициента ПГФ/ПГЕ [81-83].

У больных с кризовым течением АГ уровень простагландинов в плазме крови вне криза не отличался от группы больных со сходной тяжестью течения АГ, а в период криза наблюдалось резкое возрастание уровня ПГЕ, со снижением коэффициента ПГФ/ПГЕ, что авторы связывают со стимуляцией синтеза этого класса простагландинов в почках, в условиях значительного повышения активности симпатико-адреналовой системы [84].

Таким образом, нефрогенный и вазоренальный факторы рассматриваются в научной литературе как одни из самых значимых в развитии синдрома ЗАГ, а среди конкретных механизмов утяжеления течения АГ и развития резистентности к гипотензивной терапии называются объем-(натрий)-зависимый и гуморальный, связанные с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой (САС) систем почек и надпочечников. Однако до настоящего времени нет четких представлений по вопросу, чем отличаются механизмы утяжеления и перехода в злокачественное течение АГ при нефрогенных, вазоренальных и первичных гипертензиях.

1.5. Эндокринные причины и факторы развития синдрома злокачественной артериальной гипертензии

По статистическим данным экспертов ВНОК, эндокринные заболевания преобладают среди причин вторичных АГ у больных с синдромом ЗАГ. Так, у 40% из них выявляется феохромоцитома, у 30% — реноваскулярная гипертензия, у 12% — первичный гиперальдостеронизм, у 10% — паренхиматозные заболевания почек [22]. Феохромоцитома, возможно, является одной из самых частых причин высокого АД у больных с кризовым (приступообразным) его повышением [22,85-87].

В 10-15% случаев феохромоцитомы гипертензия носит постоянный, а не кризовый характер, что создает дополнительные сложности в дифференциальной диагностике. Более того, у части больных с наличием таких опухолей описаны формы гипотензивных кризов, продолжающиеся до нескольких дней [88]. Установлено, что частота эпизодов стойкого повышения и степень variability АД в наибольшей степени зависят от уровня продукции опухолью норадреналина [92].

Патогенез АГ при феохромоцитоме сравнительно хорошо изучен. Нормотензивные варианты заболевания бывают связаны с дофаминсекретирующей, чаще семейной, опухолью. Опосредуемый активацией альфа-адренорецепторов спазм периферических сосудов приводит к значительному повышению общего периферического сопротивления кровотоку, а активация бета-адренорецепторов — к учащению сердечного ритма и возрастанию сердечного выброса [89]. Если опухоль секретирует преимущественно

адреналин, то АГ может сменяться периодами артериальной гипотонии с обмороками на фоне уменьшения объема внутрисосудистого пространства, что исследователи связывают с последующей вазодилатацией, обусловленной гиперактивацией бета-адренорецепторов. Эти особенности гипертензивных механизмов при феохромоцитоме обуславливают нестабильность АД, плохой контроль его лекарственными средствами, в том числе возможные парадоксальные реакции — повышение АД на введение ряда гипотензивных средств — таких, как бета-адреноблокаторы, гидралазин, гуанетидин и ганглиоблокаторы [88,90,91].

В общей популяции больных АГ распространенность феохромоцитомы составляет 0,1 -0,6% [92]. У 95% больных диагностируется повышение АД, а у 50% отмечается тяжелое течение АГ [93].

По данным итальянского 20-летнего динамического наблюдения за 284 пациентами с опухолями хромаффинной ткани, кризовое течение заболевания имело место у 60% больных. После выполнения хирургического вмешательства по удалению измененных надпочечников и опухолей вненадпочечниковой локализации, тяжесть АГ значительно уменьшилась у 27% из них, и стал возможен контроль АД при гипотензивной терапии, а у 14% больных тяжесть АГ осталась сравнимой с дооперационным периодом [94].

В формировании устойчивости к гипотензивному эффекту препаратов таких групп, как антиадренэргические, вазодилататоры и диуретики, у части больных с АГ, осложненной СД 2 типа, может иметь значение и такая эндокринная патология, как первичный гиперальдостеронизм с гипокалиемией. Частота этого эндокринного нарушения, по данным Umpierrez G.E. et al., может составлять почти 15% [95].

Предполагается, что у большей части больных в США резистентность АГ может быть связана с гиперальдостеронизмом. Обследовав 88 больных с резистентной АГ, направленных в клинику Университета Алабамы в Бирмингеме, американские исследователи выявили снижение АРП и высокую экспрессию альдостерона за 24 часа низкосолевой диеты у 20% больных [31].

В Сиэтле (штат Вашингтон, США), гиперальдостеронизм был выявлен у 17% больных с резистентной АГ [98].

Частота случаев гиперальдостеронизма может значительно увеличиваться у больных с тяжелой АГ. Так, в исследовании L.Mosso et al., среди 609 больных ЭГ частота выявления первичного гиперальдостеронизма составляла при 1 степени тяжести АГ 2%, а при III степени была в несколько раз выше — 13,2% [99].

“Гипертензивные” эффекты при гиперальдостеронизме ученые во многом объясняют негеномной индукцией гормоном процессов фосфорилирова-

ния цГМФ и повышением уровня внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов [96]. При гиперальдостеронизме также уменьшается NO-опосредованная вазодилатация за счет снижения чувствительности эндотелиоцитов к оксиду азота [97].

Продуцирующая альдостерон опухоль или гиперплазия коры надпочечников — синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм) чаще описывается авторами как заболевание, протекающее с умеренной АГ [101-105]. Однако в целом ряде работ были описаны наблюдения за больными с этим синдромом, страдавшими тяжелой АГ и синдромом ЗАГ [17,29,31,79,106].

Роль нарушений водно-натриевого обмена в развитии синдрома ЗАГ при гиперальдостеронизме до настоящего времени не уточнена. Авторы, изучавшие характер таких нарушений, не выявили у больных с первичными и вторичными его вариантами расширения внутриклеточного объема жидкости и увеличения содержания общего обменного натрия в организме, то есть не установили признаков связи гипертензии с объем-(натрий)-зависимым механизмом [31,103,107].

Характер повышения АД при первичном гиперальдостеронизме может быть также связан с почечными механизмами при альдостерон-зависимом повреждении структур почек. Так, в работе Бобушевой Г.С. была установлена связь между тяжестью АГ и степенью поражения канальцевого аппарата почек у больных с гиперальдостеронизмом. Автором было проведено морфологическое изучение состояния канальцевого аппарата почек у больных с различными вариантами гиперальдостеронизма и отмечено, что синдром АГ развивался и прогрессировал однонаправленно с увеличением выраженности дистрофических изменений эпителия почечных канальцев и ухудшением концентрационной функции почек [108].

В своих работах Conn J.W. et al. также обнаруживали у больных с первичным гиперальдостеронизмом признаки нарушения канальцевых функций почек, не менее чем в 80% случаев [105,106]. Сходные данные были получены при длительном изучении проблемы гиперальдостеронизма И.К.Шхвацабая, Н.М.Чихладзе [103].

У больных с резистентным течением АГ и гиперальдостеронизмом, при попытках оптимизации комбинированной гипотензивной терапии, исследователями было отмечено, что назначение антагонистов минералокортикоидного рецептора существенно потенцирует эффект проводимой комбинированной гипотензивной терапии. Дополнительное снижение АД при назначении 12,5-50 мг спиронолактона в группе из 76 больных составило, в исследовании Nishizaka M.K. et al., в среднем 25 мм рт.ст. — систоли-

ческое и 12 мм рт.ст. — диастолическое. Выраженность гипотензивного эффекта при этом не зависела от суточного уровня экскреции альдостерона, активности ренина в плазме и соотношения ренин/альдостерон [109].

Среди значимых для развития синдрома ЗАГ форм эндокринной патологии исследователи проблемы также называют синдром Кушинга. При этом заболевании АГ выявляется очень часто — у 70-90% больных [110]. По данным итальянских авторов, не менее чем 17 % больных с АГ при синдроме Кушинга страдают тяжелой ее формой [114]. По сравнению с группой больных первичной АГ, при синдроме Кушинга с гипертензией поражения органов мишеней, в том числе признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, встречаются более часто [115].

В качестве основных механизмов развития АГ при этом синдроме обсуждаются такие, как неспецифическая стимуляция минералокортикоидного рецептора кортизолом, сочетание эндокринных нарушений с синдромом апноэ во сне, с инсулинорезистентностью [111,112], сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией [113].

Тесную связь гормональных изменений при синдроме Кушинга с АГ подтверждают результаты хирургического лечения. Удаление опухоли, продуцирующей кортизол или АКТГ, приводит к снижению АД. Хороший эффект оказывает и лечение антагонистами минералокортикоидного рецептора — спиронолактоном, эплереноном [112].

Другое эндокринное заболевание — сахарный диабет, по данным экспертов Американского кардиологического колледжа, является одной из наиболее существенных причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и за счет более частого развития тяжелых и злокачественных форм АГ. При сочетании СД с избыточной массой тела и висцеральным ожирением риск сердечно-сосудистых осложнений резко увеличивается, что наблюдается уже в группах населения 30-39 летнего возраста [116].

Нарушения углеводного обмена — сахарный диабет и инсулинорезистентность — являются, по данным многочисленных исследований, фактором, значительно снижающим чувствительность к гипотензивной терапии. По данным многоцентрового исследования ALLHAT, сахарный диабет является предиктором плохого ответа на гипотензивную терапию [51]. При сахарном диабете и АГ для достижения целевого АД требуется назначение от 2,8 до 4,2 гипотензивных препаратов, что связывают с наличием у больных инсулинорезистентности [117,118].

В патогенезе синдрома ЗАГ при СД рассматриваются как наиболее значимые факторы — развитие нефроангиосклероза, стенозирование почечных артерий и инфраренального отдела аорты, дисфункция

эндотелия мелких сосудов, дислипидемия, повышение вязкости крови [65,119-124], формирование канальцевой дисфункции и связанные с ней нарушения динамики выведения натрия из организма [125]. Не менее чем у 15% больных с диабетической нефропатией не удастся достичь нормализации (целевого АД) АД при приеме 3 и более гипотензивных препаратов [118,122].

При исключении случаев АГ тяжелого течения, связанных с вазоренальными поражениями, нарушения углеводного обмена, видимо, могут выявляться чаще, чем другие виды эндокринных нарушений. Так, в исследовании Martell N. et al. у 50 больных с резистентной АГ был предварительно исключен стеноз почечных артерий. В этой группе авторы выявили: 7 случаев первичного гиперальдостеронизма без гипокалиемии, у двух — феохромоцитому, у 6 — феномен “белого халата”, у 35 других отсутствовало снижение АД на комбинацию из 3-х гипотензивных препаратов, в том числе диуретика, и имелась инсулинорезистентность [100].

Таким образом, к настоящему времени достоверно установлена роль целого ряда эндокринных заболеваний и синдромов в формировании тяжелых и злокачественных форм АГ, в том числе, феохромоцитомы, болезни и синдрома Кушинга, сахарного диабета. Идентифицировано несколько типов эндокринных механизмов, принимающих участие в остром и хроническом повышении АД до высоких значений и развитии осложнений ЗАГ. В то же время значение многих форм эндокринной патологии в развитии синдрома тяжелой АГ нуждается в уточнении.

1.6. Значение васкулярных факторов в развитии синдрома резистентной и злокачественной артериальной гипертензии

Развитие резистентных, тяжелых и злокачественных форм АГ в литературе, чаще всего, связывается с системными васкулитами — такими, как узелковый периартериит, системная красная волчанка, склеродермия [22], с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу) [126], реноваскулярными стенозирующими поражениями [11,64,127], с региональными повреждениями и аномалиями развития крупных сосудов — коарктацией и сужением аорты [128,129]. В отечественных и зарубежных рекомендациях последнего периода в этом перечне появились еще две васкулярные причины: анти-фосфолипидный синдром (АФЛС) и сахарный диабет (СД) [36,116].

К критериям АФЛС относят полиорганный васкулит с поражением сердца, кожи, мозга, почек, суставов, антителами и иммунными комплексами, тропными к кардиолипину и родственным ему фосфолипидам [130]. Более чем у половины больных с этим заболеванием, в том числе молодого возраста (20-30 лет), развивается артериальная гипертензия, причем

тяжелого течения, с склонностью к кризам и трансформации в синдром ЗАГ [131-133]. Существенными компонентами в развитии АГ при этом синдроме являются периферические тромбозы, в том числе невоспалительный гломерулотромбоз (у 78% больных) [132,133]. При микроскопии почечных сосудов закономерно выявляются фибриновые тромбы в капиллярных петлях клубочков и признаки реканализации тромбов. В мелких сосудах различных органов и систем морфологами выявляются признаки гиперплазии и фиброза интимы, предположительно связанные с тромбоцитарно-эндотелиальным повреждением [70].

Патогенез синдрома ЗАГ при сосудистых гипертензиях пока детально изучен только при такой форме, как вазоренальная АГ со стенозом почечной артерии. Так, в целом ряде исследований было показано, что тяжесть АГ и резистентность к гипотензивной терапии в первые 1-2 года формирования стеноза практически полностью зависит от выраженности активации ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем почек и надпочечников [75,134-136]. Синдром АГ имеет хороший прогноз после хирургической коррекции [63,64,127,137]. Устранение ренин-ангиотензинового механизма злокачественной вазоренальной гипертензии с помощью радикального хирургического лечения или при применении ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов позволяет добиться эффективного контроля уровня АД не менее чем у 80-85% больных [134].

При более продолжительных сроках существования стеноза в сосудистой системе почки на стороне поражения закономерно выявляются вторичные морфологические изменения, которые, видимо, и формируют прессорные механизмы поддержания высокого АД [63,138]. Возможно, по этой причине операции устранения рестеноза и нефрэктомии дают у таких больных примерно сходный гипотензивный эффект. Так, по данным К.Г.Стронг, Д.К.Хант, при наличии одностороннего стеноза почечной артерии операция, приводившая к рестенозу, была эффективной у 87%, а нефрэктомия — у 72%, соответственно [64].

Механизмы развития и патогенез тяжелой гипертензии у больных с коарктацией аорты в настоящее время недостаточно изучены. Достоверно установлено, что основная роль в ее развитии принадлежит левому желудочку сердца, степень гипертрофии которого тесно коррелирует с уровнем АД [128]. Однако, существенная роль в этом процессе принадлежит и сосудам сопротивления, расположенным как выше места сужения аорты, так и ниже его. В случаях хирургической коррекции коарктации у пациентов старше 15 лет, частота гипертензивных реакций на нагрузку и клинически распознаваемой АГ сохра-

няется на уровне 40%, что исследователи связывают с повышенной сосудистой реактивностью и развитием сосудистого ремоделирования [70].

В основе сосудистой гиперреактивности у больных АГ с васкулярными невоспалительными поражениями, в том числе с коарктацией аорты, существенная роль принадлежит гормонам и медиаторам, синтезируемым эндотелием сосудов. По современным представлениям, к ним относятся оксид азота (NO), простациклин (PGI_2), эндотелий-продуцируемый контрактильный фактор (EDCF) [139]. Предполагается, что снижение их продукции сосудистым эндотелием лежит в основе нарушения релаксации сосудов сопротивления при введении вазодилатирующих веществ [140].

Воздействие названных соединений на сократимый миозин гладкомышечной клетки сосуда осуществляется через электролитные механизмы — кальциевый и водородно-натриевый [141]. Воздействие простациклина на сосудистую стенку осуществляется через передаточное звено (мессенджер) — циклический аденозин-монофосфат (цАМФ), а оксида азота — через циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ) [139,142,143]. Перспективным представляется определение экскреции цГМФ с мочой, как информативного критерия уровня продукции оксида азота эндотелиальными клетками в целом организме [139,144,145].

Патогенез резистентной и злокачественной АГ при сосудистых гипертензиях иммуно-воспалительного генеза связывают с наличием таких факторов, как поражение мелких почечных сосудов [146], активация ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системы почек и надпочечников [147], уменьшение продукции почечных простагландинов депрессорных серий Е, А и кининов [155,156], расширение внутрисосудистого объема при нарастании почечной недостаточности и азотемии [150].

Таким образом, механизмы развития тяжелой АГ при повреждениях и заболеваниях почечных артерий в настоящее время, в основном, установлены и разработаны методы лечения. В то же время патогенез целого ряда тяжелых гипертензий, связанных с васкулярными факторами, остается плохо изученным, а заболевания трудно поддаются коррекции с помощью имеющегося арсенала гипотензивных средств.

1.7. Причины и механизмы перехода тяжелой АГ в злокачественную

Причины прогрессирования и трансформации АГ в злокачественное, резистентное к гипотензивной терапии, течение при вторичных АГ, в том числе нефрогенных, вазоренальных, эндокринных и др. мало изучены и в литературе, в основном, называются предположительно. При первичной АГ (эссенци-

альной, гипертонической болезни) они практически неизвестны.

При изучении этих причин у больных с паренхиматозными заболеваниями почек было установлено, что относительно доброкачественное течение АГ может утяжеляться, вследствие присоединения фибриноидного некроза артериол и мукоидного отека междольковых артерий почек [8,48,146]. Эти нарушения приводят к быстрому развитию патологического мочевого синдрома, снижению СКФ [151], уменьшению концентрационной способности почек и почечного кровотока, к прогрессирующей почечной недостаточности [2]. Основными механизмами повышения АД при этом могут быть: нарушения азотовыведения, расширение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, активация почечных прессорных гуморальных систем, в том числе РААС и САС, снижение синтеза почечных простагландинов и кининов, задержка натрия и гипокалиемия [150,152].

Действительно, в ряде клинических исследований было продемонстрировано, что при утяжелении течения АГ и развитии медикаментозной резистентности закономерно выявляется нарастание активности почечного поражения, в том числе сопровождающегося протеинурией [153,154].

Значимым фактором в патогенезе «озлокачествления» нефрогенных АГ могут быть декомпенсированные нарушения углеводного обмена. В отдельных клинических работах было показано, что при паренхиматозных почечных поражениях развитие нечувствительности к многокомпонентной гипотензивной терапии совпадало с нарастанием инсулинорезистентности. В клиническом исследовании Saalen MG. et al., отметили, что не менее чем у 15% больных с диабетической нефропатией не удавалось достичь нормализации (целевого уровня АД) при приеме 3 и более гипотензивных препаратов [122]. В другом сообщении такого плана исследователи подсчитали, что при АГ и сахарном диабете для достижения целевого АД необходимо было назначение от 2,8 до 4,2 гипотензивных препаратов, что связали с наличием у исследованных больных состояния инсулинорезистентности [155].

На характер течения АГ при вазоренальной гипертензии и развитие тяжелых и злокачественных ее форм, возможно, влияет увеличение степени стенозирования почечных артерий, в то же время известно, что тяжелая АГ часто развивается при стенозировании не основной, а дополнительной артерии [156].

Быстрая трансформация относительно доброкачественного течения АГ в тяжелое, неуправляемое, теоретически возможна у больных с частыми гипертоническими кризами симпатико-адреналового типа, в том числе при хромоаффиномах. Согласно концепции Е.Е. Гогина, формирование синдрома ЗАГ может происходить и по механизмам, сходным с теми, кото-

рые лежат в основе развития гипертонических кризов [70]. То и другое состояние имеют сходные клинкопатогенетические признаки — гипертензивная энцефалопатия, отек соска зрительного нерва, тяжелая ретинопатия, микроангиопатия с гемолизом, нефроартериолосклероз с нарастающей недостаточностью экскреторной функции почек, вторичная кардиомиопатия с прогрессирующей недостаточностью кровообращения [9,157].

Одним из механизмов развития тяжелой АГ у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий является поражение рецепторной зоны барорефлекса в области бифуркации сонных артерий. Предполагается, что резистентная к гипотензивной терапии систолическая АГ в значительной мере связана с дисфункцией барорецептора, контролирующего объем крови, притекающей по сонным артериям к мозгу. Активное воздействие на функцию барорецептора, с целью повышения его активности, у больных с резистентной АГ было предпринято в нескольких исследованиях последнего периода. До вживления электрического стимулятора в область каротидного синуса [158] больным с тяжелой, резистентной АГ, у них имела потребность в терапии 6 классами гипотензивных препаратов. При проведении стимуляции у них удалось снизить систолическое АД, в среднем, на 40 мм рт.ст.) [159,160].

Регуляция сердечно-сосудистой деятельности барорецептором реализуется через центральное звено, локализующееся в ядрах продолговатого мозга человека. В эксперименте повреждение вещества мозга в области ядра солитарного тракта (ЯСТ) приводило к неконтролируемому повышению АД и быстрой гибели животных при явлениях левожелудочковой недостаточности и развитии отека легких [161].

Тяжесть гипертензии, вызванной повреждением ЯСТ, в значительной степени определяется возможностью этого ядра реагировать на стимулирующее влияние симпатических импульсов из артериальных барорецепторов [162].

Предполагается, что поражение участков ствола головного мозга в зоне локализации ядра сосудодвигательного центра (n.tr.solitary, ЯСТ), может еще больше ухудшать течение тяжелой АГ у больных с острым инсультом и приводить к снижению чувствительности к гипотензивной терапии [11]. Однако, статистика с оценкой частоты ЗАГ у больных со стволовыми инсультами в литературе практически отсутствует.

Также широко обсуждаются в международных рекомендациях и возможное влияние на формирование тяжелых АГ и ЗАГ приема медикаментозных средств — в первую очередь, нестероидных противовоспалительных препаратов. В целом ряде исследований было отмечено, что в комбинации с другими патогенетическими механизмами и факторами, мно-

гие лекарственные препараты и пищевые продукты способны ухудшить течение АГ.В этих материалах, чаще всего, упоминаются нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ЦОГ, амфетамины, контрацептивы, алкоголь, препараты, подавляющие аппетит, лакрица, эфедра [14,20,21].

По мнению экспертов комитета по последипломному образованию Американской Ассоциации сердца, резистентная АГ остается малоизученной специфической проблемой. Изучение причин и закономерностей тяжелого течения этих гипертензий осложняется высоким сердечно-сосудистым риском, который не позволяет, даже временно, отменять многокомпонентную гипотензивную терапию, ограничивает методические подходы к обследованию и лимитирует продолжительность таких исследований. Выяснение причин этих форм заболевания затрудняется сочетанием с целым рядом других форм патоло-

гии — таких, как сахарный диабет, хронические паренхиматозные болезни почек, синдром сонного апноэ, атеросклероз и др.[21].

Таким образом, в настоящее время в развитии синдрома ЗАГ установлена роль целого ряда заболеваний и причин вторичных АГ, однако механизмы их трансформации из относительно медленного и доброкачественного процесса в злокачественный, в неуправляемое, резистентное к гипотензивной терапии течение, остаются до настоящего времени мало изученными. Еще более сложными для понимания причин развития синдрома ЗАГ остаются формы заболевания у тех больных, у которых не удается выявить значительных и классифицируемых нарушений функции почек, органов мочевого выведения, заболеваний аорты и ее ветвей, опухолей и гиперфункции эндокринных органов, то есть у той части больных, которым по результатам дифференциальной диагностики выставляется диагноз первичной АГ.

Литература

1. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. — М., 1948.
2. Тареев Е.М. Злокачественная гипертоническая болезнь. В кн. Основы нефрологии/ Под ред. Е.М. Тареева. — М., 1972. — Т.1. — С.418-460.
3. WHO, Technical Report Series, N168, 1959.
4. WHO, Technical Report Series, N231, 1962.
5. Артериальная гипертензия. ВОЗ. Серия технических докладов. — №628. — Женева. 1978. — Москва. — 1980.
6. Артериальная гипертензия. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева. — 1985.
7. Вихерт А.М., Коздoba О.А., Спивак Г.Л. Синдром злокачественной гипертензии. //Клин. медицина. — 1978. — №1. — С.54-59.
8. Вихерт А.М., Коздoba О.А. Морфологические аспекты злокачественной артериальной гипертензии (по данным операционной и пункционной биопсии почек. В сб. Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума. — Сочи. — 1978. — М. — 1980. — С.292-300.
9. Gavras H., Brown WC., Brown JJ. et al. Microangiopathic haemolytic anaemia and the development of the malignant phase of hypertension // Circ. Res. — 1971. — N.25, N1. — С.23-33.
10. Milne FJ., James SH., Veriava Y. Malignant hypertension and its renal complications in black South Africans // S. Afr. Med. J. — 1989. — V.76, N4. — С.164-167.
11. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Гипертоническая болезнь. Классификация, клиника, диагностика, варианты течения. Злокачественный гипертензивный синдром. // В кн. Артериальные гипертензии. — Ленинград. Медицина. — 1983. — Гл.23. — С.222-231.
12. Kincaid-Smith P., McMichael J., Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema // Quart. J. Med. — 1958. — 27:117-154.
13. Guidelines Subcommittee. 1993. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization // Am. Heart J. — 1993. — N11. — С.905-918.
14. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008, №1-2, Приложение, стр.2-76.
15. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy // In. Swales JD. editor. Textbook of Hypertension. London. Blackwell Scientific Publication. 1994; pp.1233-1248.
16. Giese J. Acute hypertensive vascular disease. 2. Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique // Acta Pathol Microbiol Scand. 1964; 62:497-515.
17. Eggebrecht H., Schmermund A., von Birgelen C. et al. Resistant hypertension in patient with chronic aortic dissection // J. Hum. Hypertension. 2005; 19(3):227-231.
18. Pierdomenico S.D., Lappenna D., Bucci A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder masked, false resistant, and true resistant hypertension // Am. J. Hypertension. 2005; 18(11):1422-1428.
19. Pierdomenico S.D., Lappenna D., Di Tommaso R. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension // Blood Press. Monit. 2006; 11(6):303-307.
20. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. VI отчет объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления. 1997. Материалы VI отчета Национального комитета США, JNC-VI, 1997 // Клиническая фармакология и терапия. 1999. — №3. — С.18-22.
21. Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение. Научный доклад Профессионального комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного артериального давления // Артериальная гипертензия. СПб. 2008; т.14, №3, с.187-202.
22. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, ВНОК и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). М., Изд. «Русский врач». — 2000. — С.62-65.
23. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. // Am. J. Hypertens. 2005; 18(5 pt.1):619-626.
24. Brown M.A., Buddie M.L., Martin A. Is resistant hypertension really resistant? // Am. J. Hypertens. 2001; 14(12):1263-1269.
25. Арабидзе Г.Г., Л.С. Матвеева, А.И. Куценко и др. Синдром злокачественной артериальной гипертензии (раздельная почечная гемодинамика и ренин-ангиотензиновая система). В кн. Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума. Сочи. — 1978. — М. — 1980. — С.282-291.
26. Гогин Е.Е. Участие почек в гипертонической болезни. В кн. Гипертоническая болезнь. — М., 1997. — Гл.9. — С.142-160.
27. Евсиков Е.М., В.А. Люсов, О.А. Байкова и др. Основные причины развития «гипертонической болезни». В кн. Актуальные вопросы клинической медицины. К 20-летию 15 ГКБ г. Москвы. Москва. 2001. С.100-116.
28. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертензии (гипертензии). В кн. Руководство по кардиологии / Под ред. акад. Е.И. Чазова. — М. — 1992. — Гл. «Болезни сердца и сосудов». — С.65-101.
29. Ратнер Н.А., Палеева Ф.М., Серебровская Ю.А. Симптоматическая гипертензия при первичном альдостеронизме и ее диагностика. // Тер. архив. — 1975. — №10. — С.38-43.
30. Beevers DG., Brown JJ., Ferriss JB. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism // Quart. J. Med. — 1976. — V.45, N.179. — P.401-410.

31. Calhoun D.A., Nuschizaka M.K., Zaman M.A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension// Hypertension. 2002;40(6):892-896.
32. Fisher K.A., Luger A., Spargo B.H. et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and late prognosis//Medicine.-1981.-V.60.-P.267-287.
33. Van Assche F.A., Spitz B., Vansteelant L. Severe systemic hypertension during pregnancy//Amer.J. Cardiol.-1989.-V.63, N.5.-C.823-830.
34. Рогов В.А., Зозуля О.В., Тареева И.Е. Значение динамики протеинурии и АД для выявления позднего токсикоза у беременных//Тер. архив.-1995.-№5.-С.24-27.
35. Елисеев О.М. Артериальная гипертензия при беременности//Тер. архив.-1979.-№8.-С.134-139.
36. Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (проект второго пересмотра)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С.105-120.
37. Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia//N.Engl.J. Med.-2004.350;1862-1871.
38. Lascher T.F., Keller H.M., Imhof H.E. Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome: results of the University Hospital Zurich Cooperative Study of Fibromuscular Hyperplasia// Nephron;1986;44:109-114.
39. Broekhuizen-de Gast H.S., Tiel-van Buul M.M., Van Beek E.J. Severe hypertension in children with renovascular disease// C Kaneko K., Someya T., Ohtaki R. et al. Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome //Eur.J. Pediatr.2004.163(4-5);241-244.
41. Alcazar J.M., Marin R., Gomez-Campedra F. et al. Clinical characteristics of ischemic renal disease// Nephrol. Dial. Transplant.2001;16;74-77.
42. Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение// Тер. архив.2005;6;27-31.
43. Anderson G.H. Jr., Blakeman N., Stretten D.H. The effects of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutive referred patients// J. Hypertens.1994;12;609-615.
44. Airolidi F., Palatresi S., Marana I. et al. Angioplasty atherosclerotic and fibromuscular renal artery stenosis: time course and predicting factors of the effects on renal function// Am.J. Hypertens.2000;13(11);1210-1217.
45. Alhadad A., Mattiasson I., Ivancev R. et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis// J. Hum. Hypertens.2005;19(10);761-767.
46. Beseth B.D., Quinones-Baldrich W.J. Renal artery aneurysm secondary to fibromuscular dysplasia in young patients// Ann. Vas. Surg.2005;19(5);605-608.
47. Арабидзе Г.Г., Соколова Р.И., Титов В.Н. и др. Диагностика гипертонической болезни (исследование биоптатов почек и микроальбуминурии)// Тер. архив.-1989.-№9.-С.8-12.
48. Вихерт А.М., Соколова Р.И. Патологическая анатомия гипертонической болезни. В кн: Руководство по кардиологии /Под ред. акад. Е.И. Чазова.-М.-1982.-Т.1.-С.495-506.
49. Bengtsson U. Long term pattern in chronic pyelonephritis//Contr. Nephrol.-1979.-V.13.-С.31-36.
50. Mogensen C.E. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment// Scand.J. Clin. Lab. Invest.-1976.-V.36.-P.383-388.

С остальными источниками (51-162) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Поступила 12/05-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Люсов В.А. (*контактное лицо) — профессор, заведующий кафедрой, Евсиков Е.М. — профессор кафедры, Теплова Н.В. — ассистент кафедры].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ И СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кокорин В.А. *, Сытник Н.В., Дударева А.В., Волов Н.А., Люсов В.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Несмотря на достижения в лечении, инфаркт миокарда (ИМ) остается одним из наиболее грозных заболеваний в клинике внутренних болезней. Применение таких методов лечения, как тромболитическая терапия (ТЛТ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), назначение β -блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, новых дезагрегантов и антикоагулянтов, позволили снизить внутрибольничную и отдаленную летальность. По данным 2007г. в Москве госпитальная летальность при инфаркте миокарда колебалась в разных стационарах от 3,5% до 18,3%, составляя в среднем 12,8%. Однако после выписки из стационара патологические процессы в миокарде не заканчиваются, а 5-летняя смертность достигает 30-33% [3]. Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами в постинфарктном периоде являются сердечная недостаточность (СН) и снижение глобальной сократимости миокарда [7].

Большинство авторов связывает появление СН в постинфарктном периоде с развитием ремоделирования левого желудочка, отводя ведущую патогенетическую роль в этом процессе активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС) систем [2, 5]. По данным Dargie et al. активация РААС начинается уже в первые часы ИМ, затрагивает как циркулирующее, так и тканевое звенья системы, и проявляется увеличением содержания ренина в крови, экспрессии АПФ и содержания ангиотензина II в пораженном миокарде и перинфарктной зоне. К моменту выписки пациента из стационара уровни ангиотензина II, ренина и альдостерона плазмы крови приходят к норме, однако активность тканевых РАС, напротив повышается, особенно в случаях обширного поражения миокарда и у больных с низкой сократительной функцией ЛЖ [5]. Первоначально ремоделирование ЛЖ является компенсаторной реакцией организма на снижение сердечного выброса и играет важную роль в постинфарктной перестройке миокарда, стимулируя гипертрофию кардиомиоцитов и замещение зоны инфаркта рубцовой тканью. Однако в ряде случаев процесс приобретает дезадаптивный характер и приводит к развитию аномальной ригидности миокарда, снижению коронарного резерва, нарушению диастолической и систолической функции ЛЖ, дилатации его полости, появлению симптомов сердечной недоста-

точности. Степень нейрогуморальной активации определяется объемом повреждения миокарда и увеличивается при систолической дисфункции левого желудочка [8].

Изучение влияния активности нейрогормональных систем на процессы ремоделирования сердца было проведено в ряде исследований, наиболее крупными из которых явились SAVE и CONSENSUS. Также активно изучалось влияние ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонистов альдостерона на клиническое течение и исход инфаркта миокарда, в том числе в исследованиях OPTIMAAL, VALIANT, RALES и ряде менее крупных работ [1, 4, 6].

Тем не менее, активность отдельных нейрогормональных систем в процессах ремоделирования сердца у больных в отдаленном периоде после перенесенного ИМ и влияние различных методов лечения на активность этих систем остается недостаточно изученной.

Целью исследования явилось изучение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем у различных групп больных в отдаленном периоде первичного инфаркта миокарда.

Задачами работы были: оценка активности ренина, ангиотензина I, альдостерона в сыворотке крови, адреналина и норадреналина в моче у больных после перенесенного первичного Q-образующего инфаркта миокарда в зависимости от наличия или отсутствия признаков сердечной недостаточности и нарушения сократительной функции миокарда, а также изучение динамики концентрации указанных нейрогормонов на фоне применения β -блокаторов и/или ингибиторов АПФ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, перенесшие первичный Q-образующий инфаркт миокарда, планирующие к выписке из стационара, и давшие согласие на участие.

Критериями исключения являлись: тяжелая почечная или печеночная недостаточность, злокачественные образования IV стадии, повторный инфаркт миокарда, психические заболевания, гемодинамически значимые первичные клапанного пороки сердца.

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

Показатели	I группа	II группа	III группа
Количество больных	40	20	17
Локализация ИМ (передний / нижний)	14/26	15/5	11/6
Средний возраст, лет	60,1±1,5	66,3±2,5	66,6±3,8
Артериальная гипертензия	28 (70%)	13 (65%)	13 (76,5%)
Сахарный диабет II типа	4 (10%)	3 (15%)	3 (17,6%)
ФВ ЛЖ при выписке, %	47,6±0,8	33,4±1,1	40,6±2,5
Сердечная недостаточность	-	-	+

Всего было исследовано 77 пациентов с первичным Q-образующим ИМ, в возрасте от 39 до 84 лет; из них 59 мужчин (77%) и 18 женщин (23%). Диагноз ИМ был подтвержден данными клинической картины, ЭКГ и ферментодиагностики. У 36 (47%) человек отмечалась передняя, а у 41 (53%) — нижняя локализация ИМ. В острейшем периоде заболевания 22 больным (29%) проводилась ТЛТ, 25 (32%) — выполнены ЧКВ, 30 пациентам (39%) реперфузионная терапия не проводилась. В течение стационарного периода 7 пациентам, прошедшим ТЛТ проводилась реваскуляризация миокарда (5 — выполнены отсеченные ЧКВ, 2 — АКШ). Также 4 больным, которым не была проведена реперфузионная терапия в острой фазе ИМ, ЧКВ были выполнены в более поздние сроки.

Больные были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, локализации ИМ и сопутствующим заболеваниям.

Первую группу составили 40 больных без признаков сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда;

Вторая группа (20 человек) — пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка по данным эхокардиографии (фракция выброса <40%) без клинических проявлений СН;

Третья группа (17 человек) — пациенты с наличием симптомов сердечной недостаточности (II-III ФК по классификации NYHA).

Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Всем больным перед выпиской из стационара (в среднем на 19 сутки ИМ) и спустя 6 месяцев проводились оценка клинического состояния, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (с подсчетом количества желудочковых экстрасистол), эхокардиографическое исследование (для оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона), определение концентрации ренина, ангиотензина I (А-I), альдостерона в плазме крови и экскреции адреналина и норадреналина в суточной моче. Уровни ангиотензина I и альдостерона определялись радиоиммунологическим анализом с использованием метода интерполяции по калибровочной кривой на оборудовании

IMMUNOTECH (Чехия). Определение активности ренина плазмы (АРП) проводилось непрямым методом по количеству А-I, образовавшегося *in vitro* в течение часа, по формуле:

$$\text{АРП (нг А-I/мл/ч)} = \frac{(\text{А-I (37}^\circ\text{C)} - \text{А-I (4}^\circ\text{C)}) \times 2}{\text{Длительность энзиматической стадии (ч)}}$$

где: А-I (37°C) — концентрация ангиотензина (нг/мл) после инкубации при 37°C,

А-I (4°C) — концентрация ангиотензина (нг/мл) после инкубации при 4°C. В покое референсные значения ангиотензина I составляют 0,4–4,1 нг/мл, АРП — 0,2–1,9 нг/мл/час, альдостерона — 15–150 пг/мл.

Концентрацию адреналина и норадреналина в моче определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов DRG Adrenaline и Noradrenaline ELISA EIA-4306 (DRG Instruments GmbH, Германия). Нормальные значения адреналина в моче — менее 20 мкг/сут., норадреналина — менее 90 мкг/сут.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Excel 2003, с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения произошло 4 летальных исхода (5,2%): по одному больному умерло в первой и второй группах (от геморрагического инсульта и повторного инфаркта миокарда), в третьей группе умерло двое больных от повторного инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии. Повторно госпитализировались один больной (5%) из II группы и четверо (23,5%) — из III группы по поводу прогрессирования СН.

При оценке показателей глобальной сократимости ЛЖ отмечалось отсутствие достоверных изменений в I и III группах и рост этого показателя у пациентов с исходно сниженной ФВ (с 33,4±1,1 до 38,3±1,5%, $p < 0,01$).

Количество желудочковых экстрасистол (в т.ч. одиночных и парных) достоверно снизилось за время наблюдения в первой группе (с 46,6±12,5 до 17,3±4,2, $p < 0,01$) и имело тенденцию к повышению в III группе больных. К концу периода наблюдения количество

Таблица 2

Показатели летальности, глобальной сократимости ЛЖ и желудочковых нарушений ритма сердца в исследованных группах

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	При выписке	Через 6 мес.	При выписке	Через 6 мес.	При выписке	Через 6 мес.
Летальность	1 (3%)		1 (5%)		2 (12%)	
ФВ ЛЖ, %	47,6±0,8	47,4±0,9	33,4±1,1	38,3±1,5	40,6±2,5	41,6±3,9
ЖЭ, за сутки	46,6±12,5	17,3±4,2	52,8±21,9	15,6±7,4	30,2±13,4	49,5±11,5*

Примечание: * - p_{1-3} и $p_{2-3} < 0,05$.

ЖЭ было значительно выше в III группе, по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$).

Показатели летальности, динамики глобальной сократимости ЛЖ и желудочковых нарушений ритма сердца в исследованных группах представлены в таблице 2.

При оценке уровня ренина в сыворотке крови отмечено его достоверное увеличение за время наблюдения у пациентов III группы (с $1,83 \pm 0,29$ до $2,87 \pm 0,36$ нг/мл/час, $p < 0,02$), в том числе по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). У больных с сохраненной фракцией выброса и отсутствием признаков СН в постинфарктном периоде показатели активности ренина достоверно не менялись (см. Таблицу 3).

Уровень ангиотензина I через 6 месяцев достоверно вырос в 1,8 раза (с $1,84 \pm 0,38$ до $2,69 \pm 0,31$ нг/мл, $p < 0,01$) у больных со сниженной ФВ ЛЖ без признаков СН, в отличие от остальных групп, в которых этот показатель существенно не изменялся.

При оценке активности альдостерона в исследуемых группах наблюдается тенденция к её повышению по сравнению с исходным уровнем, однако, различия не носят статистически достоверного характера ($p > 0,05$).

По динамике уровня адреналина достоверной разницы его экскреции в исследуемых группах за время наблюдения не наблюдалось.

Наиболее высокие показатели суточной экскреции норадреналина с мочой по сравнению с другими группами были отмечены у больных III группы, что сохранялось на протяжении всего периода наблюдения

($p < 0,001$). У пациентов II группы к концу периода наблюдения уровень норадреналина также был достоверно выше, по сравнению с I группой ($p < 0,02$).

Всем пациентам в постинфарктном периоде проводилась медикаментозная терапия, рекомендуемая ВНОК, в том числе, β -блокаторами и ингибиторами АПФ. Однако ряду пациентов из-за наличия противопоказаний или побочных эффектов данные группы препаратов не назначались или были преждевременно отменены, что позволило выделить следующие подгруппы:

- больные, не принимавшие ни β -блокаторы, ни ингибиторы АПФ (3 пациента);
- больные, получавшие β -блокаторы без ингибиторов АПФ (19 пациентов);
- больные, получавшие ингибиторы АПФ без β -блокаторов (10 пациентов);
- больные, получающие и β -блокаторы, и ингибиторы АПФ (47 пациентов).

Полученные результаты активности нейrogормонов в зависимости от назначения β -блокаторов и ингибиторов АПФ представлены в таблице 4.

Уровень ренина плазмы при выписке больных из стационара достоверно не отличался. У больных, принимавших β -блокаторы (в сочетании или без ингибиторов АПФ), активность ренина плазмы через 6 месяцев осталась на прежнем уровне, а у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ без β -блокаторов, отмечен достоверный рост данного показателя ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение активности ренина в конце периода наблюдения, как по сравнению

Таблица 3

Активность нейrogормонов в исследуемых группах

Показатели	I группа	II группа	III группа
АРП при выписке, нг/мл /час	1,75±0,16	2,05±0,53	1,83±0,29
АРП через 6 месяцев, нг/мл /час	1,78±0,2	1,83±0,43	2,87±0,36**
А-I при выписке, нг/мл	1,53±0,17	1,84±0,38	1,41±0,24
А-I через 6 месяцев, нг/мл	1,58±0,23	2,69±0,31*	1,5±0,3
Альдостерон при выписке, пг/мл	193,3±14,1	220,8±31,1	193,1±46,2
Альдостерон через 6 месяцев, пг/мл	238,4±20,5	240,9±47,5	234,3±48,1
Норадреналин при выписке, мкг/сут.	81,3±6,1	94,5±8,3	258,0±24,6**
Норадреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	76,8±5,9	110,9±11,5*	263,4±21,0**
Адреналин при выписке, мкг/сут.	12,9±2,8	15,4±3,2	14,8±3,5
Адреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	14,3±3,1	16,5±3,7	15,2±3,9

Примечание: * - $p_{1-2} < 0,05$, ** - $p_{1-3} < 0,05$.

Таблица 4

Активность нейрогормонов в зависимости от проведенного лечения

Показатели	Без иАПФ и β-блокаторов	β-блокаторы без иАПФ	иАПФ без β-блокаторов	β-блокаторы и иАПФ
АРП при выписке, нг/мл /час	1,94±0,11	1,98±0,32	2,45±0,53	1,61±0,17
АРП через 6 месяцев, нг/мл /час	2,95±0,54*	1,57±0,26	3,07±0,71***	1,8±0,2
А-I при выписке, нг/мл	1,82±0,32	1,88±0,38	2,29±0,45	1,32±0,16
А-I через 6 месяцев, нг/мл	3,8±0,69*	1,37±0,21	2,48±0,66	1,61±0,22
Альдостерон при выписке, пг/мл	187,4±78,5	209,9±45,5	152,3±20,5	204±16,1
Альдостерон через 6 месяцев, пг/мл	219,6±39	227,3±57,7	195,8±45,5	248,1±20,7
Норадреналин при выписке, мкг/сут.	274,2±26,3*	84,8±7,9	118,3±14,2***	64,6±7,1
Норадреналин через 6 мес., мкг/сут.	295,8±30,9*	86,9±9,2**	123,4±11,8***	59,7±6,4
Адреналин при выписке, мкг/сут.	18,7±4,2	15,1±3,9	17,8±4,1	12,3±2,9
Адреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	19,8±5,1	16,3±4,1	15,9±3,7	13,5±3,3

Примечание: * - $p_{1-4} < 0,05$, ** - $p_{2-4} < 0,05$, *** - $p_{3-4} < 0,05$.

с исходными уровнем, так и с другими подгруппами, отмечалось у пациентов, не получавших терапии ни β-блокаторами, ни ингибиторами АПФ ($p < 0,05$).

Аналогичная ситуация выявлена при изучении динамики уровня ангиотензина I. Исходная концентрация гормона была достоверно ниже у пациентов, принимавших β-блокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ. В последующем выявлено значительное нарастание уровня А-I у больных, не принимавших указанные группы препаратов.

Уровни альдостерона в крови и адреналина в моче при выписке больных из стационара и через 6 месяцев между подгруппами достоверно не отличались, хотя выявлена тенденция к росту данных показателей в течение периода наблюдения.

При изучении экскреции норадреналина с мочой получены данные, что у больных, не получавших β-блокаторы и ингибиторы АПФ активность норадреналина была достоверно выше на протяжении всего периода наблюдения, а у больных, принимавших β-блокаторы или ингибиторы АПФ уровень норадреналина нарастал в более поздние сроки ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нормализации уровня ренина и ангиотензина I в сыворотке крови, норадреналина и адреналина в моче у больных без клинических проявлений СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ к моменту выписки из стационара после перенесенного ИМ, что согласуется с данными, полученными другими авторами [5]. Дальнейшее течение постинфарктного периода у таких больных характеризуется отсутствием нарастания концентрации изученных нейрогормонов.

У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в стационарном периоде ИМ, в последующем (к шестому месяцу наблюдения) отмечается нарастание концентрации

ангиотензина I и норадреналина. При этом абсолютные значения содержания ангиотензина I не превышали нормальные, а уровень норадреналина был достоверно ниже, чем у больных с клиническими проявлениями СН.

Наличие у пациентов симптомов сердечной недостаточности ассоциировалось с повышенным уровнем норадреналина в суточной моче уже к концу стационарного периода. К концу периода наблюдения у данной категории больных сохранялся повышенный уровень норадреналина, а также отмечался достоверное увеличение активности ренина в крови.

Наиболее изученными и часто применяющимися препаратами, влияющими на активность РААС и САС, являются β-блокаторы и ингибиторы АПФ. Их совместное назначение больным в ранние сроки ИМ позволяет добиться снижения активности ренина, ангиотензина I, адреналина и норадреналина уже к моменту выписки из стационара. Назначение одной из этих двух групп препаратов не позволило достигнуть полного блокирования активности нейрогормональных систем.

Выводы

1. У больных с нормальной глобальной сократимостью миокарда и отсутствием признаков сердечной недостаточности в постинфарктном периоде показатели активности РААС и САС достоверно не изменяются.

2. У больных со сниженной глобальной сократимостью левого желудочка в постинфарктном периоде наблюдается прогрессивное повышение концентрации ангиотензина I в 1,8 раза по сравнению с другими исследованными группами и экскреции норадреналина в моче, по сравнению с больными с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

3. У пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в отдаленном постинфарктном периоде отмечается достоверное повышение уровня ренина в сыворотке крови к 6 месяцу в 1,6 раза и суточной экскреции норадреналина в моче на протяжении всего периода наблюдения.

4. Максимальное увеличение показателей активности РААС и САС отмечалось у больных не получавших терапии β -блокаторами и ингибиторами АПФ. Сочетанное назначение этих групп препаратов позволяет добиться наиболее полного блокирования нейрогуморальных систем.

Литература

1. Бабак О.Я., Князькова И.И. Гемодинамические и гуморальные эффекты спиронолактона у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью // Укр. кардиол. журн. — 2004. — N 4. — С. 23–28.
2. Белов Ю.В., Варакин В.А. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка. // Русский Медицинский Журнал — 2002, т.10, №10; стр. 469–471.
3. Кардиология национальное руководство под редакцией Беленкова Ю.Н. и Оганова Р.Г. // М.- Гэотар-Медиа, 2007.
4. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet, 2002, 360, 752–760.
5. Dargie H.J., McAlpine M., Morton J.J. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1987;9 (Suppl 2): S21–S24.
6. Pfeffer M.A., McMurray J.V. et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both N Engl J Med 2003;349:1893–906
7. Torabi A., J.G.F. Cleland, N.K. Khan et al. Prevalence and prognosis of HF in post MI patients //European Journal of Heart Failure Supplements 2006; Vol. 5(1), page 192
8. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction. Can the process be prevented? // Int. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 72. — P. 143–150.

Поступила 20/05-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Кокорин В.А. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Сытник Н.В. — аспирант кафедры, Дударева А.В. — аспирант кафедры, Волос Н.А. — доцент кафедры, Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой].

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!

Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

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

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

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

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Сукманова И.А.^{1*}, Яхонтов Д.А.²

Алтайский краевой кардиологический диспансер¹, Барнаул; Новосибирский государственный медицинский университет², Новосибирск

Резюме

В последнее время изучению диастолической дисфункции сердца придается не меньшее значение, чем систолической. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп. Из-за наличия недостаточного объема информации является актуальным изучение состояния оксидативного стресса и оценка влияния возрастных изменений на дисфункцию эндотелия при диастолической ХСН. Изучали уровень маркеров оксидативного стресса и функцию эндотелия у пациентов с диастолической ХСН в разных возрастных группах. Обследовано 146 мужчин в возрасте 31–75 лет с рестриктивным типом диастолической ХСН II–III ФК NYHA различной этиологии, распределенных в зависимости от возраста, на 2 группы. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Исследовали содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), каталазы (КАТ) и лабораторные маркеры функции эндотелия (ФНОα, ИЛ 1β, МАУ, СРБ, NO). Пациенты с диастолической ХСН пожилого возраста, учитывая более высокие значения МАУ, ФНО-α и меньшее содержание NO в сыворотке крови, имеют более выраженное нарушение функции эндотелия, усугубляющееся активацией свободнорадикального стресса (увеличением уровня МДА, ДК, снижением КАТ) по сравнению с пациентами средних возрастных групп, что может определять у них более тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция сердца, оксидативный стресс, влияние возраста.

В последнее время изучению диастолической дисфункции сердца придается не меньшее значение, чем систолической [1]. Развитие нарушений диастолической функции ЛЖ чаще связывают с изменениями эластичности миокарда при его гипертрофии, фиброзе и склерозе [2]. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп [3]. Вследствие возрастных изменений миокарда на структурном и молекулярном уровнях происходит пропорциональное возрасту ухудшение как активного, так и пассивного расслабления ЛЖ, о чем свидетельствует снижение на 50% раннего наполнения ЛЖ у лиц в возрасте 70 лет по сравнению с лицами в возрасте 30 лет, что сопровождается реверсией соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий — (А) — Е/А. Таким образом, у лиц пожилого возраста существенно возрастает роль диастолической дисфункции в патогенезе ХСН [4,5].

Среди механизмов прогрессирования ХСН все большее значение придается иммунной активации, так, например, достаточно подробно изучена роль провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ 1β) и СРБ. Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН считается дисфункция эндотелия. Причинами угнетения синтеза оксида азота (NO) эндотелием при ХСН являются замедление системного кровотока, оксидативный стресс (ОС), действие повышенных

концентраций ангиотензиногена II и провоспалительных цитокинов [6,10,11]. К тому же, ОС характеризуется повышением уровня свободных радикалов (СР), которые повреждают кардиомиоциты и эндотелий с развитием депрессии сократительной функции миокарда и возрастающей вазоконстрикцией.

Классическим примером свободнорадикальных процессов в организме может быть представлено перекисное окисление липидов (ПОЛ). Одним из первичных продуктов ПОЛ являются диеновые конъюгаты (ДК), которые при дальнейшем окислении формируют вторичный продукт — малоновый диальдегид (МДА), содержание которого отражает активность ПОЛ [7]. Ненасыщенные альдегиды и МДА являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [8]. Активность СР ограничивают антиоксиданты, например каталаза (КАТ). Антиоксиданты предотвращают возникновение и прогрессирование гипертрофии миокарда, апоптоза кардиомиоцитов и других процессов. Снижение антиоксидантной защиты является важным компонентом процесса ПОЛ [9]. Интенсификация свободнорадикальных процессов относится к универсальным механизмам воздействия факторов риска на функцию эндотелия, способствующих развитию и прогрессированию ХСН [10,11]. К сожалению, из-за сложности и трудоемкости методик по определению маркеров ОС, существует определенный дефицит информации, касающейся состояния оксидативного стресса при диастолической ХСН и влияния возраст-

ных изменений на дисфункцию эндотелия. Цель исследования — изучение уровня маркеров оксидативного стресса и функции эндотелия и их взаимосвязь с морфофункциональными параметрами сердца при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Обследовано 146 мужчин в возрасте 31–75 лет с рестриктивным типом (ФВ по Тейхольцу $\geq 50\%$, $E/A > 2$, ВИВР < 70) диастолической ХСН II–III ФК NYHA различной этиологии, распределенных на 2 группы. Первую группу составили 77 пациентов 65–75 лет, средний возраст — $68,1 \pm 0,3$ лет; вторую — 69 пациентов 31–55 лет, средний возраст — $49,1 \pm 0,5$ лет. Все пациенты на протяжении одного года и более получали базисную терапию ХСН, включавшую ИАПФ (АРА), диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, при необходимости — сердечные гликозиды. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Не включались в исследование больные с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) давностью менее месяца, перикардитами, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом, тяжелыми расстройствами функции печени, почек, аутоиммунными заболеваниями, некомпенсированными гипо- и гипертиреозом, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, хроническим легочным сердцем, сахарным диабетом, тяжелыми последствиями ишемического инсульта, онкологической патологией. Для определения ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой.

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Тейхольцу, основных параметров диастолической дисфункции (времени изоволюметрического расслабления — ВИВР; максимальной скорости раннего диастолического наполнения — Е; максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий — А). Методом ИФА с помощью наборов ВЕКТОР БЕСТ определялись уровни про-(ИЛ1- β , ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Концентрация СРБ определялась иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора <СРБ-ВИТАЛ>, Россия. Для определения уровня NO использовался метод количественного определения общего нитрита (NO_2) в сыворотке с помощью набора БИОХИММАК, Россия.

Микроальбуминурия (МАУ) определялась иммунотурбидиметрическим методом — с помощью набора ВИТАЛ, Россия. За нормальные показатели принимали значения $МАУ > 25$ мг/л. Для определения содержания ДК использовался метод В.Н Верболович (1989), основанный на экстракции ДК смесью гептан — изопропанол [4]. Определение МДА осуществля-

лось по методике М.С.Гончаренко, А.М.Латиновой [5]. Определение каталазной активности (КАТ) проводилось по методике М, А Корольюк [7]. Свободные SH группы в эритроцитах определяли по методике Х.М. Рубиной, А.А Романчук [10]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Mann-Whitney. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Как видно, длительность ХСН была больше у пожилых больных в сравнении с пациентами среднего возраста ($2,2 \pm 0,2$, против $1,1 \pm 0,2$ лет, $p < 0,05$). Основными причинами развития ХСН у пациентов обеих групп были различные формы ИБС, артериальная гипертензия (АГ) и их сочетание. Пациентов с изолированной АГ в обеих группах было примерно поровну ($57,1\%$ в группе пожилых и $65,2\%$ среди пациентов среднего возраста). В обеих группах с диастолической ХСН преобладали больные со II ФК ХСН NYHA ($97,4\%$ — в 1-й и $91,3\%$ — во 2-й). У пациентов среднего возраста имела тенденция к лучшему результату при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Исходный уровень АД был выше нормы у пациентов обеих групп, но достоверные различия выявлены лишь по цифрам ДАД ($106,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. у пациентов среднего возраста, против $96,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. у пожилых, $p < 0,05$). В группе пациентов среднего возраста 36 ($52,1\%$), а в группе пожилых 40 ($51,9\%$) человек имели абдоминальное ожирение (АО), средние значения показателей ИМТ были выше 30 г/м² у пациентов обеих групп. Оценка эхокардиографических параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, показала, что соотношение E/A , характеризующее трансмитральный диастолический поток, оказалось большим в группе пожилых больных (1-я группа) ($0,9 \pm 0,01$, против $0,7 \pm 0,02$ во 2-й, $p < 0,05$), что может быть связано с большей длительностью ХСН в данной группе пациентов. У всех обследованных изучалось содержание про- и противовоспалительных цитокинов, NO, СРБ, МАУ и мочевой кислоты. Показатель системного и иммунного ответа, характеризующий функцию эндотелия — СРБ превышал нормальные значения (контрольная группа) у пациентов обеих групп с ХСН без достоверных различий между сравниваемыми группами.

Показатели МАУ, ИЛ 1 β , ФНО α в обеих группах лиц с диастолической ХСН также были выше контрольных, что может свидетельствовать о наличии цитокиновой активации и нарушении функции эндотелия. Можно говорить о более выраженной актива-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		1 группа (диастолическая ХСН) n=77	2 группа (диастолическая ХСН) n=69	p 1-2
Возраст, лет		68,1 ± 0,3	49,1 ± 0,53	p<0,05
Этиология ХСН	ИБС	17 (22 %)	13 (18,8%)	-
	ИБС и артериальная гиперто- ния	16 (20,7%)	11 (15,9%)	-
	АГ	44 (57,1%)	45 (65,2%)	
Длительность ХСН, годы		2,2±0,2	1,1± 0,2	p<0,05
ФК ХСН (НУНА)	II	75 (97,4%)	66 (91,3%)	-
	III	2(2,6%)	3 (4,3%)	-
Тест с 6 мин ходьбой, М		374,1 ±6,2	387,5± 4,37	p>0,05
АД систолическое, мм рт.ст.		161,2± 3,9	170,9± 3,72	p>0,05
АД диастолическое , мм рт.ст.		96,8 ±2,3	106,7± 2,1	p<0,05
ФВ ЛЖ %		69,1 ±1,2	67,9 ±0,77	p>0,05
ВИБР, мсек		113,0± 1,1	112,6± 0,9	p>0,05
Е/А		0,9 ±0,01	0,7± 0,02	p<0,05
ИМТ кг/м ²		30,8 ± 0,8	32,0 ± 0,8	p>0,05

Обозначения: ИМТ - индекс массы тела, АД - артериальное давление, ФК - функциональный класс, ВИБР - время изоволюметрического расслабления.

ции системы цитокинов у пожилых больных в сравнении с пациентами среднего возраста, учитывая более высокие показатели МАУ и ФНО α, (3,4±0,1 нг/мл против 2,5±0,1 нг/мл, p<0,001) и (14,1±0,9 мг/л против 10,1±0,7, p<0,001).

Имеющиеся возрастные изменения функции эндотелия, в первую очередь, снижение NO-продуцирующей функции у пациентов пожилого возраста под влиянием цитокиновой агрессии и активации оксидативного стресса, приводят к еще большему снижению уровня NO в сравнении с пациентами среднего возраста (6,2 ±0,2 мкг/л в 1-й группе и 8,1±0,2 мкг/л - во 2-й, p<0,001). Достоверно больший уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и меньшее содержание мочевой кислоты у пациентов среднего возраста могут определять более благоприятное течение ХСН и прогноз в отличие от группы пожилых.

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2. Содержание первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов свободнорадикального окисления обеих групп пациентов с диастолической ХСН значительно превышало таковое у пациентов группы контроля. Содержание МДА у пожилых пациентов (18,3 ±0,01 мкМ/л) превышало соответствующий показатель у больных среднего возраста (15,8±0,03 мкМ/л; p<0,001); по уровню ДК различий в группах больных с ХСН не выявлено. Содержание антиоксидантного фермента каталазы,

нейтрализующего активность ПОЛ, и SH групп у больных с ХСН было достоверно ниже, чем в группе контроля, что вполне соответствует имеющейся высокой степени активации ПОЛ в обеих группах с диастолической ХСН без значимых межгрупповых различий. Следовательно, выраженность окислительного стресса была значимой в обеих группах пациентов с диастолической ХСН, но, учитывая более высокий уровень МДА, оказалась выше у пациентов пожилого возраста в сравнении с группой среднего возраста. Это может быть связано с большей длительностью ХСН, более выраженной активацией системы цитокинов, исходными возрастными нарушениями функции эндотелия, что подтверждается корреляционными взаимосвязями.

Показатели, характеризующие степень активации оксидативного стресса, представлены в табл. 3.

У пациентов с диастолической ХСН среднего возраста выявлены положительные взаимосвязи уровня мочевой кислоты с ИЛ-4 (r=0,25, p<0,05); NO с ФНОα (r=0,37, p<0,001); ИМТ с ИЛ1 β (r=0,24, p<0,05); ИЛ-4 с NO (r=0,30, p<0,01) и отрицательная взаимосвязь дистанции теста 6-мин ходьбы и ИЛ-4 (r=-0,40, p< 0,05). У пожилых пациентов выявлена положительные взаимосвязи показателя МАУ с МДА (r=0,20, p< 0,05); NO с показателем МДА (r=0,23 p< 0,05); возраста с СРБ (r=0,2, p< 0,01); возраста с ИЛ-1β (r=0,3, p< 0,01); КАТ с ДАД (r=0,24, p< 0,05) и отрицательная корреляционная связь ИМТ с Е/А (r=-0,3, p<0,05); СРБ с IVRT (r=-0,34, p<0,05); МДА с СРБ

Таблица 2

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 группа, возраст 68,1 ± 0,3 (n=77)	2 группа, возраст 49,1 ± 0,5 (n=69)	3 группа-контроля (n=30)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
МАУ мг/л	10,1 ± 0,9	13,1 ± 0,7	2,6 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
СРБ мг/л	7,3 ± 0,6	6,2 ± 0,3	3,9 ± 0,1	p >0,05	p<0,001	p<0,001
NO мкг/л	6,2 ± 0,2	8,1 ± 0,2	1,9 ± 0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ФНОα нг/мл	3,4 ± 0,1	2,5 ± 0,12	1,4 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ИЛ 1 β нг/мл	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,03	0,05 ± 0,01	p>0,05	p<0,05	p<0,001
ИЛ 4 нг/мл	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	p>0,05	p>0,05	p <0,05
Мочевая кислота Мкмоль/л	5,3 ± 0,1	4,9 ± 0,1	3,5 ± 0,2	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Обозначения: МАУ - микроальбуминурия, ИЛ - интерлейкин, NO - оксид азота.

Таблица 3

Показатели состояния оксидативного стресса у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 группа, возраст 68,1 ± 0,3 (n=77)	2 группа, возраст 49,1 ± 0,5 (n=69)	3 группа-контроля (n=30)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
МДА эритроцитов мкМ/л	18,3 ± 0,01	15,8 ± 0,03	11,5 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
SH группа мкмоль/л	40,5 ± 0,3	43,5 ± 0,4	49,1 ± 0,4	p >0,05	p<0,001	p<0,001
КАТ Мкмоль/л	38,3 ± 0,7	40,7 ± 1,2	45,8 ± 0,4	p>0,05	p<0,001	p<0,05
ДК эритроцитов мкМ/л эр	47,4 ± 1,1	52,03 ± 1,6	28,5 ± 0,5	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Обозначения: МДА - малоновый диальдегид, КАТ - каталаза, ДК - диеновые конъюгаты.

($r=-0,28$, $p<0,01$); Е/А с уровнем мочевой кислоты ($r=-0,32$, $p<0,05$).

Заключение

Исходя из полученных нами данных, можно говорить о том, что диастолическая ХСН характеризуется наличием выраженного окислительного стресса, проявляющегося в увеличении продуктов липопероксидации и снижении скорости ферментативной активности активных форм кислорода и липопероксидов, что нашло отражение в повышении содержания МДА и снижении уровня КАТ, а также нарушении дисфункции эндотелия. Пациенты пожилого возраста, учитывая более высокие значения МАУ, ФНО-α и меньшее содержание NO в сыворотке крови, имеют более выраженное нарушение функции эндотелия, усугубляющееся активацией свободнорадикального стресса по сравнению с пациентами средних возрастных

групп, что может предопределять у них более тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз. Кроме того, выявленные положительные корреляционные связи показателей оксидативного стресса (МДА) с маркерами функции эндотелия (МАУ, NO) у пациентов пожилого возраста подтверждают патогенетическую общность активации системы цитокинов и оксидативного стресса и их неблагоприятное влияние на функцию эндотелия и прогноз заболевания. Полученные результаты являются подтверждением гипотезы о важной роли свободнорадикальных процессов, активации системы цитокинов и иммунного воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции при диастолической ХСН. Исходно имеющиеся возрастные изменения сосудистого эндотелия могут усиливать тяжесть процесса и способствовать его неблагоприятному прогнозу при диастолической ХСН в пожилом возрасте.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2000;1:40-44.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001; 41(5):100-104.
- Визир В.А., Березин А.Е. Влияние берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов у больных с сердечной недостаточностью // Тер. Архив.1999;71(8):13-17.
- Верболович В.П. экстракция липидов для комплексной количественной оценки свободнорадикального окисления // Лаб. дело. 1989; (12): 57-59.
- Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. 1985;(1):60-61.
- Корушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты) // М.: медицина,1983.-176 с.
- Королук М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело.1988;(1):16-18.
- Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность.2002;2 (12): 87-91.
- Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В и др. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. 2003; 3(3): 3-20.
- Рубина Х.М. Определение свободных SH групп в эритроцитах // Вопросы. мед. химии. 1961; Т.7, вып.6: 652-655.
- Voroncov L., Lipkan N., Gavrilenko T et al. Nebivolol in chronic heart failure: the effect on systemic inflammation and oxidative stress.Eur.J. Heart Failure. 2003.-Vol.2: P.120.
- Oxenham H., Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure // Eur.J. Heart Failure. 2003.- Vol.- 5.- P. 427-434.
- Oskarsson HJ., Heistad DD. Oxidative stress produced of angiotensin 2 // Circulacion.1997; 95(3):557-559.
- Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and hypertension // Hypertension. 2002;40:136-141.
- McMurrey J., Chopra M., Abdullah L et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // Eur.Heart J. 1993; 14(1):1493-1498.

Abstract

Recently, the diastolic heart function has been studied no less than the systolic function. Age-related changes in cardiovascular system determine many features of chronic heart failure (CHF) in patients of advanced age. Due to the present lack of information, it is important to study oxidative stress and to assess the role of age-related changes on endothelial dysfunction in diastolic CHF. To study the levels of oxidative stress markers and endothelial function in diastolic CHF patients from various age groups. In total, 146 men aged 31-75 years were examined, with restrictive type of diastolic CHF of various aetiology, and NYHA class II-III. All participants were divided into two groups by their age. The control group included 30 healthy volunteers. The levels of malonic dialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), catalase (CAT), as well as laboratory markers of endothelial dysfunction (TNF-alpha, IL-1-beta, MAU, C-reactive protein, and NO), were measured. The older patients with diastolic CHF demonstrated higher serum levels of MAU, TNF-alpha, and lower concentration of NO. Therefore, they had more severe endothelial dysfunction and free-radical stress activation (higher MDA and DC levels, lower CAT concentration), comparing to the younger patients. This could explain more severe clinical course of CHF and adverse prognosis in elder patient groups.

Key words: Chronic heart failure, diastolic dysfunction, oxidative stress, age-related effects.

Поступила 02/06-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: vdovinai@yandex.ru

[Сукманова И.А. (*контактное лицо) — заведующая отделением кардиологии, Яхонтов Д.А. — профессор, зав. курсом доказательной медицины].

СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Акаимова О.Н.^{1*}, Коц Я.И.², Сеницын В.Е.³

ГУЗ Областная клиническая больница № 2¹, ГМА Росздрава², Оренбург; Институт кардиологии им. Мясникова РКНПК³, Москва.

Резюме

При ХСН у больных ИБС ВСС претерпевает целый ряд изменений, но исследований по изучению ВСС при ХСН практически нет. Изучалась ВСС пациентов методом ЭхоКГ в доплер-режиме и методом МСКТ сердца; оценивались: венечный синус и крупные вены сердца. Для уточнения состояния периферической венозной системы аппаратом Вальдмана измерялось ПВД. Все пациенты были распределены на группы в зависимости от стадии ХСН: пациенты с явлениями ХСН IА стадии, III-IVФК (24 человека); с ХСН IБ стадии, III-IVФК (46 человек) и группу пациентов со стадией ХСН III, IVФК (27 человек). При ХСН ПВД значительно повышается, размеры ВС и просвета крупных вен сердца существенно увеличиваются. Выявленные изменения ВСС у данных пациентов зависят от стадии ХСН. Данные исследования позволяют утверждать, что вовлечение ВСС при ХСН у больных ИБС играет существенную роль в механизмах развития и прогрессирования ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, венозная система сердца, неинвазивные методы исследования.

Венозную систему сердца (ВСС) нельзя воспринимать только как путь оттока венозной крови из миокарда, т. к. это высокочувствительная система, способная тонко воспринимать изменения общего и внутрисердечного кровотока. Г.Ф.Ланг в 1935г. на XII съезде терапевтов подчеркивал: "Значение в аппарате кровообращения функции сосудов (артерий, капилляров, вен) получило совершенно новую оценку и весь аппарат кровообращения — сердце, сосуды, регулирующий прибор — рассматривается как одно функциональное целое, определенные части которого находятся в неразрывной функциональной связи между собой" [1]. Имеются данные, указывающие, что венозная система содержит от 70 до 80% общего сосудистого объема крови и что объем венозной системы изменяется примерно в 20-30 раз больше, чем артериальной при одинаковых по величине сдвигах давления в обеих системах. Между тем, клинических исследований, касающихся ВСС при патологии, немного. При этом большинство исследований ставят своей целью изучение микрохирургической анатомии вен сердца, межсосудистых анастомозов, различий и типов кровоснабжения сердца, прикладной анатомии вен сердца в норме [2,3,4]. Данные немногочисленных исследований дают основания считать, что ВСС играет не последнюю роль в развитии патологических состояний, в первую очередь — хронической коронарной и сердечной недостаточности. ВСС сердца играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), т. к. при этом она претерпевает целый ряд морфо-функциональных изменений. [5,6,7,8,9,10,11,12]. Кроме того, изучение сердечных вен и ВС в патологии является важ-

ным для проведения трансвенозных диагностических и лечебных процедур, определения взаимосвязи между вариациями венозной анатомии при тех или других патологических состояниях миокарда (ишемизированный миокард, прежде всего); а также для более глубокого понимания механизмов развития хронических ССЗ, в том числе и синдрома ХСН. Развитие кардиохирургии побудило к исследованию вен сердца при ишемической болезни сердца (ИБС), позволило предпринять попытки использования венозного русла миокарда для улучшения и восстановления кровообращения сердца при коронарной недостаточности [13,25]. Активнее стала использоваться ВСС для диагностики и лечения ИБС с прижизненным применением зондирования венозного синуса и селективной катетеризации вен для ретроградной кардиоплегии [14,15,16]. Особый практический интерес представляют разрабатываемые операции с целью хирургического лечения хронической коронарной недостаточности: перевязка большой вены сердца, перевязка и сужение ВС, а также различные способы артериализации сердца путем создания анастомозов между ВС и аортой или другими системными артериями [17,18,26]. Предлагаемые вмешательства, авторы рассчитывают на возникновение ретроградного кровотока из вен через капиллярное русло, развитие межвенозных анастомозов и улучшение таким образом васкуляризации миокарда. Но достаточных физиологических обоснований и широкого клинического распространения эти операции не получили, несмотря на ряд проведенных экспериментальных наблюдений. Более того, в состоянии оперированных больных далеко не всегда наступало заметное улучшение,

а нередко наблюдалось усиление приступов стенокардии и другие осложнения [19]. Работ по изучению состояния ВСС при ХСН практически нет, хотя данная клиническая проблема остается до сих пор нерешенной [20]. Прежде всего, это связано с тем, что прижизненное исследование ВСС человека чрезвычайно сложно. Широкое распространение для исследования артериальной системы сердца получила в последние годы контрастная ангиография, но она не смогла оказаться полезной для визуализации вен сердца. Эхо-доплеркардиографическое исследование (Эхо-КГ), являющееся в настоящее время основным методом исследования сердца в практике врача, также оказывается малоинформативным при попытке визуализировать элементы внутрисердечной венозной системы [21,22]. Новые высокие технологии в последнее время позволяют использовать для визуализации ВСС другие неинвазивные способы получения изображения и в ряде случаев вытесняют традиционную инвазивную ангиографию. С появлением 16-64-мультиспиральных компьютерных томографов (МСКТ) с толщиной среза 0,5мм и коротким (120-250мс) временем получения среза стало возможным получить детальное представление о сосудистой системе сердца. Достоинством МСКТ является объемный характер томографии и возможность использования тонких срезов, что существенно увеличивает пространственное разрешение метода [23,24]. Кроме того, при МСКТ – исследовании возможно получить информацию о состоянии стенки сосуда [27,28], в том числе и венозной. В практике врача в настоящее время МСКТ применяется чаще для оценки состояния коронарных артерий при их атеросклеротическом поражении, для контроля эффективности оперативных вмешательств: аортокоронарного шунтирования и ангиопластики [29], однако метод может стать ценным инструментом для оценки венозного компонента сосудистого русла сердца при различных видах его патологии, в том числе и ХСН [30].

Материал и методы

В исследование были включены 97 пациентов с синдромом ХСН, страдающих ИБС, средний возраст которых составил 66 лет, из них: женщин – 29 человек (29,4%); мужчин – 68 человек (70,6 %). У 31 пациента (31,9% случаев) ИБС сочеталась с артериальной гипертонией.

Основное заболевание сочеталось с сопутствующей патологией у 49 человек (в 50,6% случаев). Основными сопутствующими заболеваниями являлись: ХОБЛ с ДН IIст.; сахарный диабет; метаболический синдром; заболевания почек (МКБ, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии и желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, ЖКБ в стадии ремиссии).

Не являлись противопоказанием для включения в исследование нарушения ритма и проводимости. Синусовый ритм отмечался у 68 человек (в 70% случаев); мерцательная аритмия, постоянная форма – у 29 пациентов (в 30% случаев). В исследование не были включены пациенты с острой коронарной недостаточностью, основным легочным заболеванием (бронхиальная астма, хронический обструктивный и (или) гнойный бронхит, туберкулез легких и т. д.) с развитием легочно-сердечной недостаточности и больные с ВПС.

Все больные в зависимости от стадии ХСН были разделены на три группы: пациенты с явлениями ХСН IIА стадии, III-IVФК (24 человека); с ХСН IIБ стадии, III-IVФК (46 человек) и группу пациентов со стадией ХСН III, IVФК (27 человек); контрольную группу составили 16 пациентов без заболевания сердца. Как критерии выраженности явлений ХСН у больного использовались шкала оценки клинического состояния при ХСН (В.Ю. Мареев, 2001), проба с 6-ти минутной ходьбой, клинические данные. Помимо общеклинического обследования у больных методом ЭхоКГ в М и В-режимах определялись показатели систолической и диастолической функций миокарда. Для изучения состояния ВС использовалась ЭхоКГ в доплеровском режиме. Параметры ВС в группе больных с синдромом ХСН сравнивались с показателями группы контроля.

Для определения состояния периферической венозной системы больного измерялось периферическое венозное давление (ПВД) аппаратом Вальдмана. На 64-спиральном компьютерном томографе "Toshiba Aquilion" по общепринятой методике было проведено компьютерное исследование сердца у 41 пациента. При обследовании пациентов были созданы 2 группы: 1-я группа – группа контроля, включала 21 пациента от 30 до 66 лет, из них 8 женщин и 13 мужчин. Вторую группу составили 20 пациентов, страдающих ИБС с синдромом ХСН (по прежним критериям отбора), средний возраст пациентов – 58 лет. Все они были разделены в зависимости от стадии ХСН на 3 группы: пациенты с синдромом ХСН IIА стадии, IIБ стадии, III-IVФК (8 человек); пациенты с выраженными явлениями ХСН IIБ стадии, III-IVФК (5 человек) и группу больных из 7 пациентов с синдромом ХСН III стадии, IVФК. При исследовании уточнялось состояние ВС и крупных вен сердца: нижней полой вены (НПВ), задней межжелудочковой вены (ЗМЖВ), задней вены левого желудочка (ЗВЛЖ), большой вены сердца (БВС), левой краевой вены сердца (ЛКВ). Анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ STATISTIKA.

Результаты

Значения ПВД у исследуемых пациентов с синдромом ХСН варьировали от нормальных значений

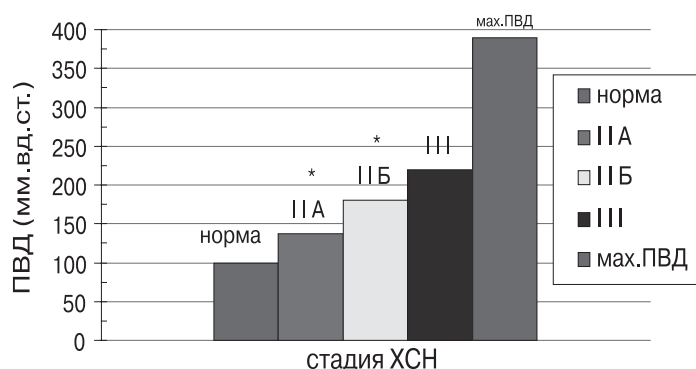


Рис. 1. Зависимость величины ПВД от стадии ХСН.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой наиболее тяжелой стадии ХСН III, ФК IV.

(120 мм в.ст.) — у 12 человек до 390 мм в.ст. максимально, в группе контроля значение ПВД составило— 57,75мм в.ст.).

Увеличение ПВД во всех группах с синдромом ХСН по сравнению с группой контроля было достоверно ($p < 0,05$).

При анализе зависимости ПВД от степени тяжести ХСН выявлено достоверное увеличение среднего значения ПВД в сравнении с группой контроля и достоверное увеличение ПВД ($p < 0,05$) по мере утяжеления явлений ХСН (у пациентов с ХСН IIA стадии, IIIФК среднее значение ПВД равнялось 126,11 мм в.ст.; у пациентов IIB, IIIФК и III, IVФК стадиями соответственно — 168 и 192,30 мм в.ст. (рис.1).

Максимальные цифры ПВД отмечались в группе пациентов, страдающих ИБС в сочетании с артериальной гипертонией.

По данным ЭхоКГ ширина ВС в зависимости от стадии ХСН изменялась следующим образом: 8,76мм, 10,01мм и 14,76мм. (соответственно IIA, IIIФК; IIB, III-IVФК и III, IVФК стадий) при общепринятых нормальных значениях ВС по наибольшему просвету 6-8мм (в группе контроля значение

ВС составляло 5,78мм). Увеличение размеров ВС при сравнении всех групп пациентов с ХСН с группой контроля, а также по мере утяжеления явлений ХСН было достоверным ($p < 0,05$).

Достоверных различий между состоянием ВС у больных с систолической и диастолической сердечной недостаточностью не было (рис.2).

По данным обследования методом МСКТ выявлено: величина диаметра просвета ВС в группе больных с ХСН достоверно увеличивалась в сравнении с группой контроля. Значения диаметра ВС в группе контроля составили 10,24мм и 17,5 мм; в зависимости от стадии ХСН (сравнение групп пациентов с ХСН IIA стадии, IIIФК и IIB, III-IVФК, а также более тяжелой стадии ХСН- III, IVФК) данный показатель достоверно ($p < 0,05$) увеличивался от 14,75мм (переднее — задний размер) и 22мм (верхнее — нижний размер) до 20,91мм и 43,1мм соответственно двум названным размерам (рис.3).

Просвет крупных вен сердца в группе пациентов с синдромом ХСН по данным МСКТ исследования значительно превышал значения в группе контроля, а именно: диаметр НПВ в группе конт-

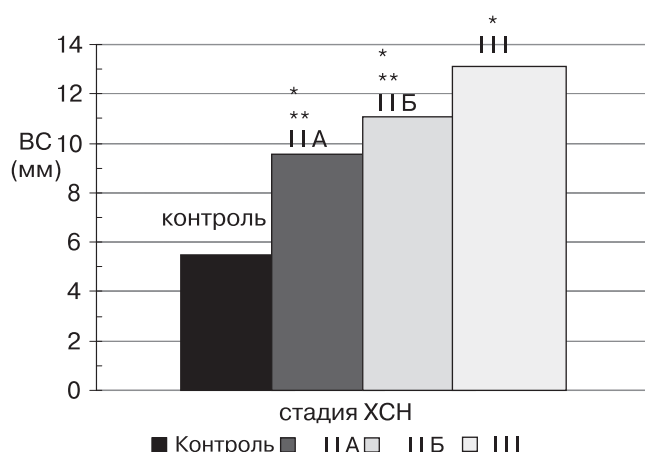


Рис. 2. Зависимость ширины просвета венечного синуса от стадии ХСН по данным ЭхоКГ исследования.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля. ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой с наиболее тяжелой стадией ХСН III, ФК IV.

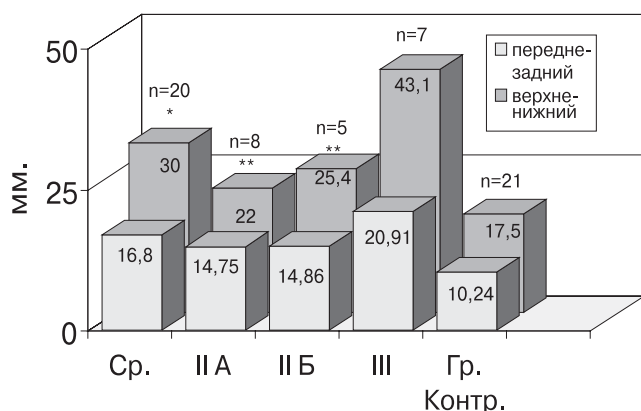


Рис. 3. Зависимость просвета венечного синуса от стадии ХСН по данным МСКТ исследования.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой с наиболее тяжелой стадией ХСН III, ФК IV.

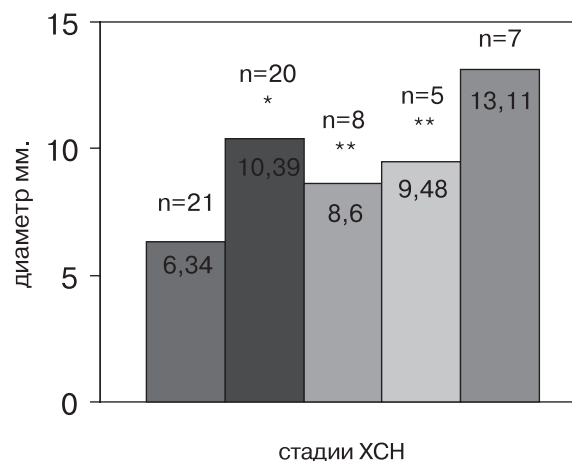


Рис. 4. Зависимость диаметра просвета БВС от стадии ХСН по данным МСКТ исследования.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой с наиболее тяжелой стадией ХСН III, ФК IV.

роля – 17,8мм; у пациентов со стадией ХСН IIа, IIIФК – 26мм, со стадией ХСН IIб, III-IVФК – 32мм и в группе больных с ХСН стадии III, IVФК – 34мм. В группе контроля значение диаметра просвета БВС в месте впадения в ВС значилось – 6,34мм; ЗМЖВ – 4,89мм; ЗВЛЖ – 3мм; ЛКВ – 3,04мм. Соответственно стадиям ХСН (IIа, IIIФК; IIб, III-IVФК и III, IVФК) диаметр просвета исследованных вен сердца изменялся следующим образом: просвет БВС – 8,6мм, 9,48мм и 13,11мм; ЗМЖВ – 7мм, 8,24мм и 10,62мм; ЗВЛЖ – 3,3мм, 4,38мм и 4,71мм; ЛКВ – 5,32мм, 5,05мм и 5,87мм (рис.4).

Различия значений БВС группы контроля в сравнении с группами ХСН различных стадий были достоверны ($p < 0,05$, критерий Стьюдента-Фишера).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют говорить о существенных изменениях ВСС у больных, страдающих ИБС с синдромом ХСН. При ХСН по данным всех методов исследования размеры ВС и просвета крупных вен сердца существенно увеличиваются. Увеличение размеров ВС и крупных вен сердца у данных пациентов зависят от стадии ХСН. Скорее всего, это связано с явлениями застоя и уменьшением скорости кровотока в сердечной мышце. Можно полагать, что переполненные вены сердца, о чем свидетельствует увеличение ВС и диаметра просвета круп-

ных вен сердца, вызывают венозный застой в сердечной мышце, способствуют развитию кардиосклероза и могут вызывать гибель миоцитов. Данные клинического, инструментального исследований ВСС позволяют предположить наличие новых звеньев патогенеза ХСН у больных страдающих ИБС, диктуют необходимость полноценного исследования ВСС всеми доступными на сегодняшний день методами, поиска новых путей коррекции терапии данного синдрома. МСКТ сердца реальна, на сегодняшний день этот метод исследования находится в начальной стадии своего становления и требует дальнейшего развития, изучения и внедрения в практику врача. Кроме того, не следует пренебрегать и старыми, доступными практическому врачу методами оценки ВСС – измерение ПВД аппаратом Вальдмана и Эхо-КГ исследование сердца.

Выводы

1. У больных ИБС с синдромом ХСН ВСС претерпевает существенные изменения, состояние ВСС зависит от стадии ХСН.
2. Данные исследования позволяют утверждать, что вовлечение ВСС играет существенную роль в механизмах развития и прогрессирования ХСН.
3. При исследовании больного ИБС с синдромом ХСН необходимо всеми доступными методами тщательно исследовать периферическую и внутрисердечную венозную систему сердца.

Литература

1. Ланг Г.Ф. Труды ХП съезда терапевтов., 1935.
2. Бардина Р.А. Особенности внутриорганный кровоснабжения сердца // Вестник хирургии. — 1954., №4. — С.27-34.
3. Ильинский С.П. Сосуды. Тебизия.- Ленинград, 1971.
4. Соколов В.В., Каган И.И. Актуальные вопросы клинической анатомии кровеносного русла сердца (Обзор литературы) // Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия.- 2007.- Вып.7.- С.148-174.
5. Яновский М.В. Курс диагностики. — Петроград, 1922.
6. Мясников А.Л., Нешель Е.В. Труды VIII Съезда терапевтов., 1925.
7. Мясников А.Л., Нешель Е.В. Труды IX Съезда терапевтов., 1926.
8. Вальдман В.А. Венозная система человека в физиологии и патологии. // Журн. Русск. клин. — 1926. — № 39.
9. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. — Л.: Медицина, 1979.
10. Злотников М.Д. Венозная система человека. — М.: 1947.
11. Огнев Б.В., Савин В.Н., Савельева Л.А. Кровеносные сосуды сердца в норме и патологии. — М.: 1954.
12. Механик Н.С. Вены предсердий человека//Арх.анат., гистол., эмбриолог. — 1941., — т.28. — №1. — С. 3-37.
13. Петровский Б.В., Князев М.Л., Шабалкин Б.В. Хирургия хронической ишемической болезни сердца.-М., 1978.
14. Соколов В.В. Сосуды сердца/ Под ред. В.В.Соколова. — Ростов на Дону, 1997. — С. 90.
15. Бокерия М.А., Муратова Р.М., Мовсесян Р.Р. и др. Ретроградная кардиоплегия // Грудная и серд.-сосуд. хир. — 2003. — №5. — С.11-13.

С остальными источниками литературы (16-31) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

In chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD), the intracardiac venous system (IVS) changes dramatically; however, there are virtually no studies on IVS in CHF. The present study assessed IVS (coronary sinus and large cardiac veins) by Doppler echocardiography and cardiac multispiral computed tomography. The peripheral venous system (PVS) was assessed by peripheral venous pressure (PVP) measurement with the Waldman device. All participants were divided into three groups by CHF stage: Stage IIA, Functional Class (FC) III-IV (n=24); Stage IIB, FC III-IV (n=46); and Stage III, FC IV (n=27). In CHF, PVP was significantly elevated, with venous sinus size and large cardiac vein diameter substantially increased. The observed IVS changes depended on CHF stage. The results of the study demonstrate that in patients with CHF and CHD, the IVS involvement plays an important role in CHF development and progression.

Key words: Chronic heart failure, intracardiac venous system, non-invasive diagnostic methods.

Поступила 10/04 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: akaemov@inbox.ru

Тел.: (353) 231-04-94

[Акамова О.Н. (*контактное лицо) — заведующая кардиологическим отделением ООКБ №2, Коц Я.И. — профессор кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ОрГМА Росздрава, Синицын В.Е. — ведущий научный сотрудник отдела томографии].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Мусина Н.П., Драпкина О.М.*, Ивашкин В.Т.

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Резюме

Одна из важных ролей в патогенезе инсульта отводится кардиоэмболии, встречающейся чаще при фибрилляции предсердий. Проводя профилактику инсульта, следует учитывать все факторы риска. В данной статье освещен вклад фибрилляции предсердий в риск возникновения инсульта, а также представлены данные относительного влияния различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта по результатам проведенного исследования. Медикаментозная терапия больных, перенесших ишемический инсульт, должна быть направлена на снижение АД до целевых цифр (менее 130 и 80 мм рт.ст.) с использованием препаратов, в наибольшей мере снижающих риск повторного инсульта: блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение антикоагулянтов (Варфарин®, Никомед, Норвегия) у лиц с фибрилляцией предсердий должно осуществляться под контролем уровня МНО в пределах 2,0 – 3,0.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, медикаментозная терапия, эффективность применяемых препаратов.

Инсульт — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 млн. человек, а в России — более 450 тыс. Около 17% инсультов являются повторными [1].

В последние годы на страницах европейских и отечественных медицинских изданий, с трибун конгрессов проблема инсульта обсуждается достаточно широко. В России созданы национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ), Институт инсульта. Разработка эффективной системы предупреждения ОНМК возможна только при условии развития междисциплинарных направлений научных исследований. Современные диагностические технологии существенно расширили представления о тесной взаимосвязи кардиальной и церебральной патологий. Выделяется даже отдельная дисциплина — кардионеврология. В ее задачи входит исследование сердца при различных формах сосудистой патологии головного мозга (ГМ), исследование мозга при ряде заболеваний сердца и нарушениях центральной гемодинамики. В настоящее время многие аспекты кардиологии и неврологии в значительной мере сблизились. Это касается общности вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики. В этом плане инсульт может рассматриваться как своеобразный аналог ИМ, а транзиторные ишемические атаки (ТИА) напоминают нестабильную стенокардию. Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привела к формированию современных представлений об «ишемической болезни сердца и мозга» [5].

Один из основных принципов современной медицины — профилактика тех или иных заболеваний. Медицинская профилактика предусматривает раннее выявление больных из групп высокого риска с последу-

ющим проведением превентивного медикаментозного и, при необходимости, хирургического лечения. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит артериальная гипертензия, атеросклероз, нередко — сахарный диабет, неблагоприятный фон в виде неправильного образа жизни и питания, является острой, сложно решаемой медицинской, социальной и государственной проблемой.

Первичная профилактика преимущественно строится на изменении образа жизни и устранении факторов риска (ФР), вторичная профилактика осуществляется, в основном, за счет комплексного, пожизненного лечения; она также снижает смертность, но в меньшей степени, чем первичная, и, что немаловажно, обходится существенно дороже [6]. Рекомендации по лекарственной терапии основаны на анализе имеющихся доказательств в отношении выгоды назначения антигипертензивной терапии и сравнительной эффективности различных классов препаратов, полученных в ходе больших рандомизированных исследований с жесткими конечными точками (фатальными и нефатальными событиями). Такой подход является наиболее весомым из возможных доказательств [7]. Решение о начале лечения зависит не только от уровня артериального давления (АД), но и от степени суммарного сердечно-сосудистого риска и наличия или отсутствия поражений органов-мишеней [8].

Несоизмеримо важна вторичная профилактика инсультов: при повторных инсультах в 1,5 раза выше смертность; повторные инсульты значительно усугубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности больного [1, 9].

Среди инсультов выделяют ишемические (инфаркт мозга), геморрагические, к которым относят кровоизлияние в мозг (внутричерепное или паренхиматозное кровоизлияние) и субарахноидальное (подоболочечное) кровоизлияние, а также неуточненные как кровоизлияние или инфаркт. Соотношение кровоизлияний и ишемических нарушений мозгового кровообращения составляет 1:4-5 [3, 4], достоверных различий в частоте выявления артериальной гипертензии (АГ) при разных типах мозгового инсульта (МИ) не выявлено [2].

Выделяют этиопатогенетические подтипы ишемического инсульта (табл. 1) [10,11]:

Мерцательная аритмия (МА) — один из наиболее значимых ФР развития инсульта — является потенциальным источником эмболии, связанным с камерами сердца, поэтому доминирующий механизм тромбообразования — это стагнация крови в левом предсердии с активацией коагуляционных каскадов, приводящей к образованию красного (фибрин-зависимого, богатого эритроцитами) тромба [12]. Распространенность МА среди населения значительно увеличивается с возрастом, составляя у лиц старше 65 лет 5-6%, и она патогенетически чаще связана с ИБС. У больных с МА риск цереброваскулярных атак в 5-6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при МА, связанной с ревматическим поражением МК, — в 18 раз [6]. Риск повторного инсульта составляет 12% [15].

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности медикаментозной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы

В исследование было включено 222 больных с артериальной гипертензией — жителей Москвы и Московской области, которые перенесли один или более эпизодов ОНМК по ишемическому типу в сроки с 1970 по 2008 год.

Тип данной работы можно определить как описание серии случаев — исследование включало описательную статистику группы больных, отобранных по следующим критериям включения:

- Пол: мужчины, женщины;
- Возраст: от 30 до 100 лет;
- АД > 130/85 мм рт.ст. (или указание на лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии);
- Ишемический инсульт в анамнезе, подтвержденный неврологическим обследованием, включающим МРТ ГМ.

В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, пациенты с геморрагическим инсультом, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев; симптоматическими артериальными гипертензиями, тяжелой сопутствующей патологией (забо-

Таблица 1

Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Подтип	Частота в структуре ишемического инсульта, %
Атеротромботический	34
Кардиоэмболический	22
Гемодинамический	15
Лакунарный	22
Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии	7

левание печени вирусной, алкогольной этиологии в активной фазе с клиническими проявлениями, почечная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания крови).

Была отмечена значимая зависимость ($p=0,01$) между возрастом пациентов и наличием у них наличия фибрилляции предсердий (рис. 1).

Различия в частоте развития повторного инсульта между группами пациентов с фибрилляцией предсердий и без неё не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,1$), при этом было отмечено, что у большинства пациентов (60%), не переносивших повторного инсульта, фибрилляции предсердий не отмечалось. Большинство пациентов (58%), перенесших повторный инсульт, имели фибрилляцию предсердий (табл. 2). Таким образом, при проведении одномерного анализа была замечена тенденция к росту риска повторного инсульта при наличии фибрилляции предсердий, которая не достигла уровня статистической значимости в связи с относительно малым объёмом выборки.

Как видно из гистограммы (рис. 2), среди умерших или перенесших повторный инсульт пациентов значительно преобладали имеющие фибрилляцию предсердий.

Наличие фибрилляций предсердий увеличивает вероятность смерти или повторного инсульта в 2,6 раза (табл. 3).



Рис. 1. Диаграмма размаха для корреляции между возрастом больных и развитием фибрилляции предсердий.

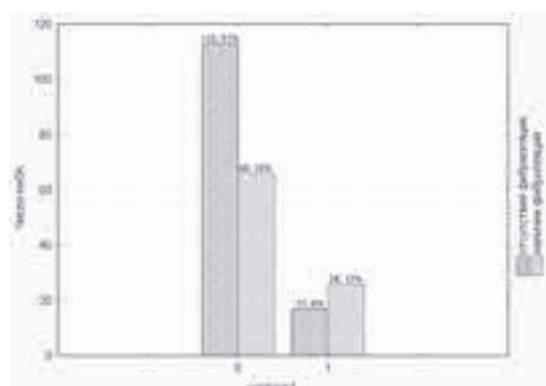


Рис. 2. Риск летального исхода или повторного инсульта в зависимости от наличия фибрилляции предсердий.

Антитромботическая терапия. Для больных с мерцательной аритмией предложены несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта на основании результатов проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии (инсульт, возраст, СД, АГ, ХСН), позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Алгоритм CHADS2 предлагает использование балльной системы [13,14] (табл. 4)

Американской коллегией кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией и Европейским обществом кардиологов разработаны рекомендации по антикоагулянтной терапии у больных с ФП (2006) (табл. 5)

Пациенты, включенные в наше исследование, принимали лекарственные препараты в самых разнообразных сочетаниях. Ввиду относительно малого количества пациентов и большого различия схем терапии, анализ сравнительной эффективности был сильно затруднен. Особенно это касалось “вычленения” действия комбинации двух или трех препаратов из схемы терапии, включающей заметно большее число лекарственных препаратов. Кроме того, наиболее тяжелые пациенты, изначально

Таблица 2

Влияние фибрилляции предсердий на риск развития инсульта

Характеристика больных	ФП, n (%)	ФП не диагностирована, n (%)
Без повторного инсульта	122 (60,1)	81 (39,9)
С повторным инсультом	8 (42,1)	11 (57,9)

Таблица 3

Влияние фибрилляции предсердий на риск достижения комбинированной конечной точки, включающей повторный инсульт или смерть

Характеристика больных	Без фибрилляции предсердий	С фибрилляцией предсердий
Выжившие, без повторного инсульта, n (%)	113 (86,9)	66 (71,7)
Повторный инсульт и/или летальный исход, n (%)	17 (13,1)	26 (28,3)

Таблица 4

Риск инсульта у больных с ФП, не получающих лечение антикоагулянтами (индекс CHADS2)

Критерии	Индекс
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст старше 75 лет	1
АГ	1
СД	1
ХСН	1

Примечание: 0 баллов – медикаментозная профилактика не обязательна

Количество баллов определяет тактику в назначении антиагрегантов и антикоагулянтов:

> 1 балла – или аспирин 300 мг/сут, или пероральные антикоагулянты (если не противопоказаны) с поддержанием МНО 2,0-3,0

> 3 баллов – пероральные антикоагулянты (если не противопоказаны) с поддержанием МНО 2,0-3,0.

Таблица 5

Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия
Нет ФП	Аспирин 81-325 мг/сут
Один ФП среднего риска	Аспирин 81-325 мг/сут или Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)
Любой ФП высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)

Менее изученные или менее значимые ФР	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Женский пол Возраст 65-74 года ИБС Тиреотоксикоз	Возраст ≥ 75 лет АГ ХСН Фракция выброса ЛЖ < 35% СД	Инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе Митральный стеноз Протезированный клапан сердца*

Примечание: * при наличии искусственного клапана сердца целевой уровень МНО превышает 2,5.

Таблица 6
Относительное влияние различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта

Группа препаратов	Ранг влияния на риск повторного инсульта
Антикоагулянты (арфарин)	100
Блокаторы кальциевых каналов	98
Мочегонные	87
Бета-блокаторы	83
Нитраты	41
Ингибиторы АПФ	29
Антиагреганты	28
Статины	22
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	18
Дигоксин	11

но имевшие очень высокий риск повторного инсульта и смерти, получали больше разнообразных лекарственных препаратов, что также отражалось на результатах (пациенты, получавшие большее количество лекарств, имели больший риск смерти). В этой связи мы акцентировали внимание на определении наиболее и наименее эффективных в отношении профилактики повторного инсульта лекарственных препаратов.

В ходе многомерного анализа (основанного на дискриминантном анализе) групп получаемых препаратов было выявлено, какие из них оказывают наибольшее, а какие наименьшее влияние на риск возникновения повторного инсульта.

Литература

1. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидизации от инсультов в Российской Федерации/ Под ред. В.И. Скворцовой — М.: Леттерра, 2008. — 192 с.
2. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Руководство по артериальной гипертензии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е. Москва. — Изд-во Меди Медика. 2005. — 784 с.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
4. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — с. 83-87.
5. Липовецкий Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. (Диагностика, течение, профилактика): руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 143 с..
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2004. — №7. — 666-70.
7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2004. — №2 том 10. — с.65-97.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии // Consilium Medicum 2007 № 11 том 9. — с. 31-34.
9. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Вторичная профилактика инсультов // Consilium Medicum 2007. — №11 том 9. — с. 58-62.
10. Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. — Изд-во "Атмосфера", 2005. — 359 с.
11. Grau A.J., Weimar C., Buggie F. Risk factors, outcome, and treatment in subtype of ischemic stroke: The German Data Bank // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 2559-2566.
12. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. и др. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клиническое проявление). — М. Изд-во ГОЭТАР-Медиа, 2006. — 272 с.
13. Gage B.F., Waterman A.D., Shnnon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation// JAMA 2001; 285: 2864-70.
14. Walraven W.C., Hart R.G., Well G.A. et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin// Arch intern Med 2003; 163: 936-43.
15. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С. Вторичная профилактика инсульта: взгляд невролога // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 3. — с. 17-20.
16. Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия в кардиологии: проблемы и сложные ситуации // Consilium medicum. — 2008. — № 5, том 10. — с.128-133.

Результаты анализа приведены в табл. 6. Каждой группе препаратов был присвоен свой ранг, принимающий значения от 0 до 100. Ранг 100 соответствует фактору, оказывающему наиболее сильное влияние, ранг 0 — не оказывающему никакого влияния.

Таким образом, наиболее эффективными, с точки зрения снижения риска повторного инсульта, препаратами представляются: антикоагулянты (Варфарин — у пациентов с ФП), блокаторы кальциевых каналов, мочегонные и бета-блокаторы. Следует отметить, что важно не только назначить Варфарин, но и добиться целевого уровня МНО 2-3. Субтерапевтические значения МНО являются предикторами тяжести и летального исхода при возникновении инсульта у больных с ФП [16].

Учитывая тот факт, что в нашей работе при оценке относительного влияния различных классов препаратов на риск развития повторного инсульта лидирующую позицию заняли антикоагулянты, прослеживается тенденция к заниженной роли фибрилляции предсердий в генезе инсульта. Это проявляется тем, что современные шкалы позволяют прогнозировать риск развития ССЗ вообще, но не позволяют с высокой вероятностью выявлять подгруппу больных, у которых разовьется именно МИ. Таким образом, перед кардиологами и неврологами открывается простор для совместной деятельности по разработке конкретизированной шкалы для оценки риска развития инсульта с использованием специфических факторов риска.

Abstract

Cardiac embolism, often associated with atrial fibrillation, plays an important role in stroke pathogenesis. Stroke prevention requires targeting all risk factors. The paper is focused on the role of atrial fibrillation in stroke development, as well as on the relative importance of various medication groups in secondary stroke prevention (the original study data). The pharmaceutical treatment of patients with ischemic stroke should be targeted at blood pressure reduction to the target levels (<130 and 80 mm Hg), with the medications decreasing the risk of secondary stroke most effectively (calcium antagonists, diuretics, ACE inhibitors). Anticoagulant (warfarin) therapy in patients with atrial fibrillation should be controlled by the international normalised ratio (target levels 2,0-3,0).

Key words: Ischemic stroke, atrial fibrillation, pharmaceutical treatment, medication effectiveness.

Поступила 29/07 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: drapkina@yandex.ru

[Мусина Н.П. – аспирант клиники, Драпкина О.М. (*контактное лицо) – профессор, зав. кардиологическим отделением, Ивашкин В.Т. – профессор, директор клиники].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.*, Горлова А.В.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2;

ФГУЗ — Медсанчасть УВД по Курской области

Резюме

Изучено влияние кардиоцитопротекторов — мексикора и милдроната — в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия сосудистой стенки, суточный профиль артериального давления, морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротекторов мексикора и милдроната в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии гипертонической болезни. При этом мексикор, в сравнении с милдронатом, оказывал более выраженное позитивное воздействие на показатели перекисного окисления липидов крови, суточного профиля артериального давления, диастолическую функцию миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кардиоцитопротекторы, эналаприл.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной инвалидности и смертности населения во всем мире. В Российской Федерации болезни сердца и сосудов являются причиной 36% смертей среди мужчин и 41% — среди женщин трудоспособного возраста. Причем в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний смертность от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта — основных осложнений гипертонической болезни — составила 55% и 24% случаев у мужчин и 41% и 36% у женщин, соответственно [9,12]. Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Распространенность заболевания среди взрослого населения Российской Федерации составляет около 40%, при этом эффективное лечение получают лишь 17,5% женщин и 5,7% мужчин [2,13,15].

Высокое артериальное давление (АД) обычно сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией, следствием которой является снижение чувствительности рецепторного аппарата эндотелия, уменьшение генерации ряда вазоактивных веществ, в частности, оксида азота. При этом развивается выраженный дисбаланс эндотелий-зависимых вазодилатирующих и вазопрессорных систем, что существенно усугубляет тяжесть течения артериальной гипертензии и снижает эффективность гипотензивных препаратов, фармакодинамика которых связана с воздействием на эндотелиальные механизмы регуляции артериального давления [5,10,11].

Важным фактором, способствующим прогрессированию артериальной гипертензии, является усиление активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме больных. Высокая концентрация пероксидов ускоряет деградацию оксида

азота, уменьшая его концентрацию в крови, что снижает вазодилатирующие возможности эндотелия сосудистой стенки [9]. Вышесказанное делает патогенетически обоснованным применение при гипертонической болезни препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. В литературных источниках имеются многочисленные данные, свидетельствующие об эффективности в комплексном лечении повышенного АД некоторых цитопротекторов и антиоксидантов [3,4,6,8,14].

Наибольший практический интерес представляют препараты мексикор и милдронат. Фармакодинамика мексикора (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) связана со стимуляцией сукцинатдегидрогеназного пути окисления глюкозы и цитохромного цикла. Механизм действия милдроната [3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата] реализуется за счет блокады β -окисления жирных кислот в митохондриях, что способствует индукции гликолиза и уменьшает потребность клетки в кислороде. Оба препарата обладают умеренными антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать их для улучшения энергетического метаболизма в клетках эндотелия и коррекции последствий оксидативного стресса, ведущего к ускоренному распаду оксида азота [1,7,8,16].

Целью исследования явилось изучение влияния кардиоцитопротекторов — мексикора и милдроната — в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на содержание в крови продуктов ПОЛ, функцию эндотелия сосудистой стенки, суточный профиль АД, морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Таблица 1

Динамика параметров ПОЛ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М±m)

	Используемый препарат	ДК (нмоль/л)	МДА (нмоль/л)
До лечения	эналаприл и мексикор	19,20±2,92	15,89±2,62
	эналаприл и милдронат	19,83±0,83	16,14±1,01
	эналаприл	19,45±2,45	15,71±2,92
1 мес.	эналаприл и мексикор	8,59±2,13***	8,98±2,75***
	эналаприл и милдронат	13,63±0,99***	13,36±1,14***
	эналаприл	15,62±2,27***	13,88±2,20*
6 мес.	эналаприл и мексикор	7,51±1,98***	8,11±2,13***
	эналаприл и милдронат	12,25±0,95***	12,20±1,17***
	эналаприл	15,67±2,32***	13,16±2,17**
8 мес.	эналаприл и мексикор	12,99±2,19***	12,99±2,64**
	эналаприл и милдронат	16,28±0,86***	14,83±1,02
	эналаприл	15,44±2,17***	13,03±2,35**

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

Материал и методы

Обследовано 60 больных (44 – мужчины, 16 – женщины) гипертонической болезнью. Возраст пациентов – от 39 до 65 лет, гипертонический анамнез – от 5 до 18 лет.

В исследование включались пациенты с уровнем АД 160/100 мм рт. ст. и выше, имевшие поражение органов-мишеней [15], ранее гипотензивную терапию не получавшие или получавшие не регулярно. Критериями исключения являлись: симптоматическая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования, наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, выраженная недостаточность кровообращения (стадия ННБ и выше); почечная и печеночная недостаточность.

Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы по 20 человек. Критерии рандомизации: возраст и степень тяжести артериальной гипертензии. В течение первых десяти суток во всех группах проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции артериального давления. С 11-х суток исследования пациентам первой группы вместе с эналаприлом назначался мексикор в дозе 300 мг/сут перорально, а пациентам второй группы – милдронат в дозе 750 мг/сут перорально. На 6-й месяц наблюдения кардиоцитопротекторы отменяли. Больные третьей группы (контрольной) на протяжении всего периода исследования получали монотерапию эналаприлом.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения у пациентов исследовалось содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида

(МДА), диеновых конъюгатов (ДК), проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления (ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД), выполнялась эхокардиография с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ), исследовалась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, определялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на сонной артерии.

Исследование проводилось на базе госпиталя ФГУЗ Медсанчасть УВД по Курской области.

Результаты и обсуждение

До начала исследования в основной и контрольной группе все изучаемые параметры были статистически сопоставимы.

Динамика некоторых параметров ПОЛ у обследованных больных представлена в табл. 1. Наиболее выраженное снижение уровня ПОЛ в сыворотке крови отмечалось у больных, принимавших эналаприл и мексикор ($p < 0,001$): к 1-му месяцу исследования содержание ДК в крови уменьшилось на 55,3%, МДА – 43,5%, к 6-му месяцу, соответственно, – на 60,9% и 49,0%. В группе, где применялся эналаприл и милдронат, к 1-му месяцу лечения уровень ДК снизился на 31,3%, к 6-му меся-

Таблица 2

Динамика параметров суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm m$)

	Используемый препарат	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	ИВСАД (%)	ИВДАД (%)	ИПСАД (мм рт. ст.)	ИПДАД (мм рт. ст.)
До лечения	эналаприл и мексикор	161,6 $\pm$ 14,0	105,3 $\pm$ 11,6	93,6 $\pm$ 9,0	87,7 $\pm$ 18,4	28,9 $\pm$ 14,0	20,8 $\pm$ 10,9
	эналаприл и милдронат	158,96 $\pm$ 5,14	102,37 $\pm$ 4,58	89,52 $\pm$ 5,55	85,62 $\pm$ 8,17	26,94 $\pm$ 5,13	18,42 $\pm$ 4,10
	эналаприл	160,8 $\pm$ 11,2	101,9 $\pm$ 10,9	93,9 $\pm$ 10,7	86,0 $\pm$ 15,8	28,4 $\pm$ 11,4	17,6 $\pm$ 10,1
1 мес.	эналаприл и мексикор	136,0 $\pm$ 2,4***	88,2 $\pm$ 5,8***	58,0 $\pm$ 9,7***	57,6 $\pm$ 23,8***	6,4 $\pm$ 2,2***	6,4 $\pm$ 4,1***
	эналаприл и милдронат	135,68 $\pm$ 1,90***	89,55 $\pm$ 1,91***	56,99 $\pm$ 6,02***	64,52 $\pm$ 6,51***	6,78 $\pm$ 1,41***	6,92 $\pm$ 1,23***
	эналаприл	140,8 $\pm$ 5,2***	90,5 $\pm$ 10,2**	70,1 $\pm$ 15,8***	65,5 $\pm$ 29,9*	10,8 $\pm$ 3,9***	9,6 $\pm$ 7,0**
6 мес.	эналаприл и мексикор	117,4 $\pm$ 2,9***	77,3 $\pm$ 4,7***	7,0 $\pm$ 6,9***	22,5 $\pm$ 15,0***	0,9 $\pm$ 1,9***	1,6 $\pm$ 1,6***
	эналаприл и милдронат	122,10 $\pm$ 2,00***	79,42 $\pm$ 2,54***	16,73 $\pm$ 4,38***	30,20 $\pm$ 8,75***	1,25 $\pm$ 0,39***	2,21 $\pm$ 1,08***
	эналаприл	129,2 $\pm$ 7,6***	84,4 $\pm$ 7,4***	37,0 $\pm$ 21,4***	50,0 $\pm$ 22,1***	4,1 $\pm$ 3,0***	4,9 $\pm$ 3,5***
8 мес.	эналаприл и мексикор	118,1 $\pm$ 7,0***	78,3 $\pm$ 7,6***	11,4 $\pm$ 8,6***	30,7 $\pm$ 22,5***	0,8 $\pm$ 1,1***	2,2 $\pm$ 2,1***
	эналаприл и милдронат	126,20 $\pm$ 1,77***	82,81 $\pm$ 2,63***	28,79 $\pm$ 5,98***	45,71 $\pm$ 9,87***	2,63 $\pm$ 0,95***	3,94 $\pm$ 1,45***
	эналаприл	129,2 $\pm$ 9,9***	83,6 $\pm$ 7,6***	37,5 $\pm$ 30,1***	46,6 $\pm$ 26,1***	4,4 $\pm$ 4,5***	4,2 $\pm$ 4,0***

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

цу – на 38,2%. В группе, где проводилась монотерапия эналаприлом, снижение ДК было менее выраженным ($p < 0,01$) и составило к 1-му месяцу 19,7%. В ходе дальнейшего исследования уровень ДК в контрольной группе не менялся. Содержание МДА в сыворотке крови у больных, принимавших эналаприл и милдронат, и у пациентов, получавших монотерапию эналаприлом, достоверно не отличался. После отмены мексикора уровень продуктов ПОЛ в группе не изменился.

Динамика ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией представлена на рис. 1. Во всех группах к 1-му месяцу лечения отмечалось увеличение ЭЗВД плечевой артерии ($p < 0,001$). При этом величина эндотелий-зависимой реакции плечевой артерии в основных группах на протяжении всего периода наблюдения не отличалась и с 1-го месяца исследования была выше, чем в контроле ($p < 0,05$). После отмены мексикора ЭЗВД плечевой артерии в группе не менялась.

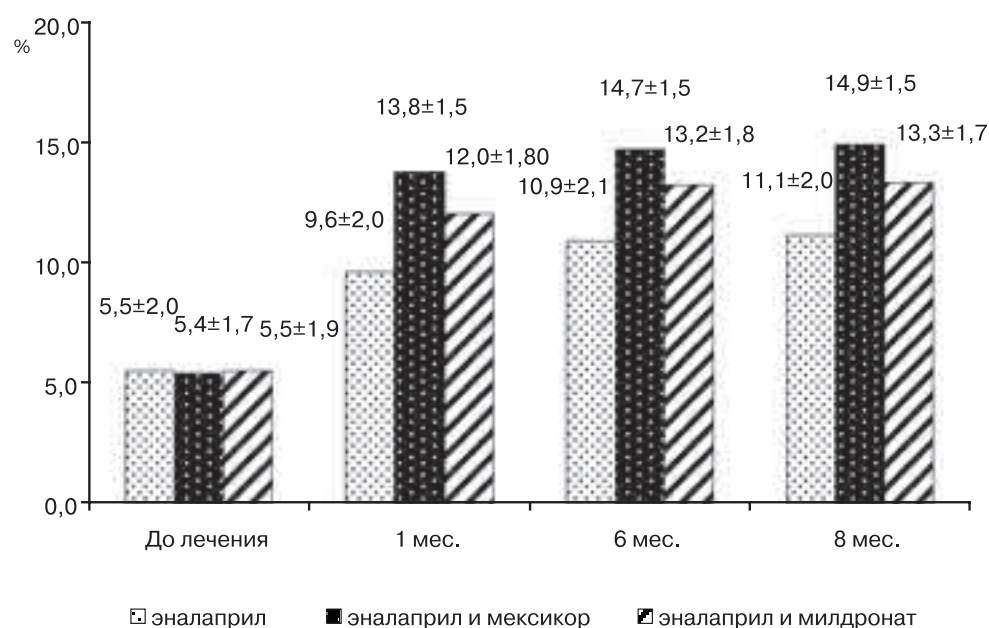


Рис. 1. Величина ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (%).

Таблица 3

Изменение некоторых параметров эхокардиографии у обследованных больных ($M \pm m$)

	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м ²)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	эналаприл и мексикор	156,3±3,1	116,2±1,7	0,99±0,03	61,3±1,7
	эналаприл и милдронат	155,8±2,5	114,4±1,8	0,98±0,03	62,4±1,8
	эналаприл	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	эналаприл и мексикор	145,4±3,1***	111,5±1,7***	1,19±0,04***	62,7±1,5
	эналаприл и милдронат	148,6±2,7***	110,4±1,8**	1,18±0,02***	63,3±1,4
	эналаприл	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	эналаприл и мексикор	126,1±3,1***	93,4±2,0***	1,57±0,04***	67,1±1,3***
	эналаприл и милдронат	129,7±3,0***	96,4±2,4***	1,47±0,03***	66,4±1,0***
	эналаприл	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	эналаприл и мексикор	124,3±2,9***	91,3±1,9***	1,59±0,0***	67,9±1,1***
	эналаприл и милдронат	127,9±2,8***	93,4±2,3***	1,51±0,03***	65,9±1,0**
	эналаприл	137,3±2,6***	98,6±1,6***	1,24±0,04***	65,2±1,1*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

Изменение толщины КИМ в процессе лечения представлено на рис. 2. Толщина КИМ во всех группах уменьшилась к 6-му месяцу лечения ($p < 0,001$). Степень снижения показателя в основных группах была статистически сопоставимой и составила 18,0% у больных, получавших эналаприл и мексикор, 16,2% – у принимавших эналаприл и милдронат. В контрольной группе толщина КИМ к 6-му месяцу лечения снизилась в меньшей степени, чем в основных группах, – на 9,7% ($p < 0,01$).

Уровень САД и ДАД к 1-му месяцу исследования снизился во всех группах (табл.2). При этом у пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалась более выраженная положительная динамика САД ($p < 0,05$). В группе, где применялся эналаприл и мексикор, снижение САД

составило 15,8%, эналаприл и милдронат – 14,6%, эналаприл – 12,5%. К 6-му месяцу исследования наиболее выраженное снижение САД отмечалось у больных, получавших комбинированную терапию с использованием мексикора – 27,4%, менее выраженное – у принимавших эналаприл и милдронат – 23,2%, наименьшая – в контрольной группе – 19,2% ($p < 0,01$). Уровень ДАД к 6-му месяцу наблюдения в контрольной группе снизился на 18,9%. В основных группах динамика была более выраженной и составила: 26,6% при лечении мексикором и эналаприлом, 22,4% – милдронатом и эналаприлом ($p < 0,05$). После отмены милдроната отмечалось увеличение САД ($p < 0,01$).

Среднесуточные показатели нагрузки давлением во всех группах уменьшились через один месяц

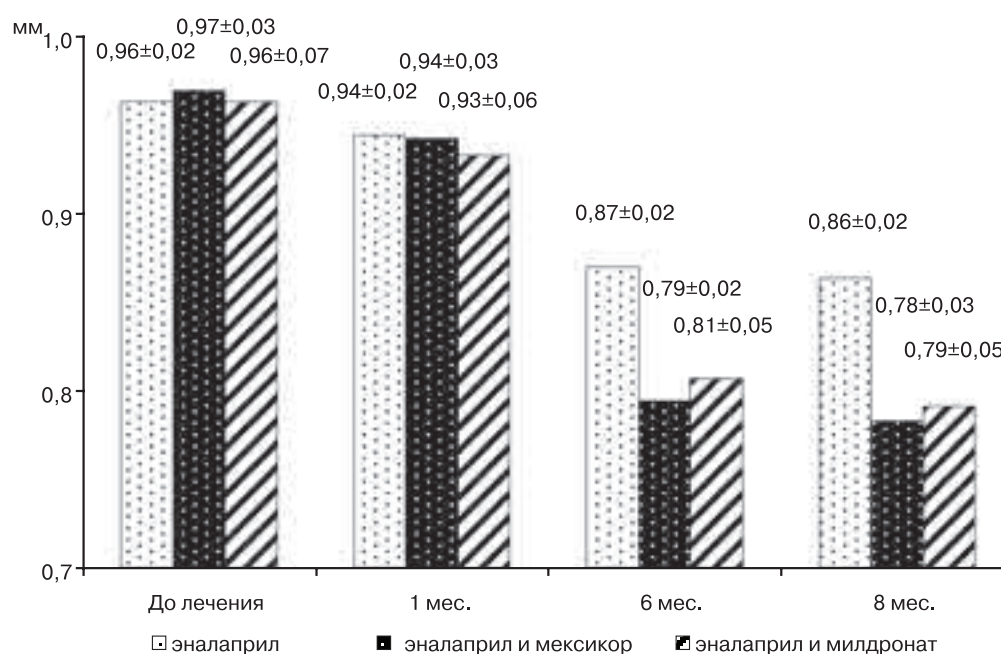


Рис. 2. Толщина КИМ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (мм).

терапии. В группах, где проводилась комбинированная терапия, ИВСАД и ИПСАД к 1-му месяцу лечения снизились в большей степени, чем в контроле ($p < 0,05$). У больных, получавших эналаприл и мексикор, снижение ИВСАД составило 38,0%, ИПСАД — 77,9%, эналаприл и милдронат — 36,3% и 74,8%, эналаприл — 25,4% и 62,1%, соответственно. К 6-му месяцу наблюдения уменьшение показателей нагрузки давлением в группах, где использовались цитопротекторы, статистически не отличалось и составило у больных, принимавших эналаприл и мексикор: ИВСАД — 92,5%, ИВДАД — 74,3%, ИПСАД — 96,8%, ИПДАД — 92,5%, у лечившихся эналаприлом и милдронатом, соответственно, — 81,3%, 64,7%, 95,4%, 88,0%. В контрольной группе индексы времени и площади систолического и диастолического АД снизились в меньшей степени: 60,2%, 43,5%, 85,7%, 76,5%, соответственно ($p < 0,05$). Через 2 месяца после отмены мексикора ИВСАД и ИПСАД оставались меньше, чем в контроле ($p < 0,01$), после отмены милдроната показатели нагрузки давлением в группе стали статистически сопоставимы с контрольными.

Некоторые параметры эхокардиографии на фоне лечения представлены в табл. 3.

Снижение ИММЛЖ во всех группах было выявлено к 1-му месяцу лечения. К 6-му месяцу исследования у больных, получавших комбинированную терапию, отмечалась более выраженная динамика параметра (19,4% — при лечении эналаприлом и мексикором, 16,8% — при использовании эналаприла и милдроната), чем при монотерапии эналаприлом — 10,6% ($p < 0,001$). После отмены цитопротекторов ИММЛЖ в основных группах не изменился.

К 1-му месяцу исследования снижение ВИВР отмечалось у больных, получавших эналаприл и мексикор, — 4,0% и эналаприл и милдронат — 3,5%. К 6-му месяцу наблюдения ВИВР снизилось во всех группах, при этом наиболее выраженное — снижение ВИВР отмечалось у лечившихся эналаприлом и мексикором — 19,6%, менее выраженное — у принимавших эналаприл и милдронат — 15,8%, наименьшее при монотерапии — 10,5% ($p < 0,05$). Отмена цитопротекторов не вызвала существенных изменений ВИВР.

Отношение Е/А повысилось к 1-му месяцу терапии на 20,8% в группе, где применялся эналаприл и мексикор, на 20,6% — где использовались эналаприл и милдронат. В контрольной группе отношение увеличилось в меньшей степени — 8,1% ($p < 0,05$). К 6-му месяцу исследования увеличение Е/А у лечившихся эналаприлом и мексикором

составило 58,5%, к 8-му — 61,1%, у принимавших эналаприл и милдронат — 49,2% и 53,8%, в контрольной группе — 24,3% и 27,8%, соответственно. Таким образом, максимальная динамика отмечалась у принимавших мексикор, менее выраженная — при применении милдроната, минимальная — при монотерапии ($p < 0,001$).

При проведении комбинированной терапии эналаприлом и мексикором ФВ увеличилась на 9,5% к 6-му месяцу исследования, на 10,9% — к 8-му, эналаприлом и милдронатом — на 6,3% к 6-му месяцу и в дальнейшем не менялась. При монотерапии увеличение ФВ произошло лишь к 8-му месяцу лечения (3,9%).

Таким образом, эналаприл достаточно эффективно влиял на показатели свободнорадикального окисления сыворотки крови, эндотелиальную функцию, суточный профиль АД, морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка. Использование вместе с эналаприлом кардиоцитопротекторов мексикора и милдроната способствовало более быстрой и выраженной коррекции показателей ПОЛ, нормализации функции эндотелия сосудистой стенки, следствием чего явилось эффективное снижение показателей суточного профиля АД, улучшение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка и его ремоделирование. Сочетанная терапия эналаприлом и мексикором по ряду параметров показала большую эффективность, чем лечение эналаприлом и милдронатом. На фоне применения мексикора отмечалось более выраженное снижение уровня ДК и МДА, САД, ВИВР, увеличение Е/А. Данный факт обусловлен, вероятно, как достаточно высокой антиоксидантной активностью мексикора, так и его способностью активизировать энергообмен за счет непосредственной стимуляции гликолиза и цитохромной цепи и отсутствием воздействия на липидный баланс клетки. Милдронат реализует свои эффекты путем изменения жирового баланса клетки, что может повлиять на уровень недоокисленных жирных кислот, являющихся субстратом свободнорадикального окисления.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротекторов — мексикора и милдроната — в сочетании с иАПФ в комплексной терапии гипертонической болезни. При этом мексикор, в сравнении с милдронатом, оказывает более выраженное позитивное воздействие на показатели ПОЛ крови, суточного профиля АД, диастолическую функцию миокарда левого желудочка.

Литература

- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А. и др. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. — 2002. — № 6(54). — С. 14-23.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое Российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) // Артериальная гипертензия. — 2003. — №5 — С.151-154.
- Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. — 2002. — №3. — С.25-29.
- Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной кризом / Современные возможности лечения и профилактики неосложненных и осложненных гипертонических кризов: Материалы городской научно-практической конференции. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. — 2002. — С.16-19.
- Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 4-19.
- Рябинин В.А., Голиков А.П., Давыдов Б.В. и др. Значение антиоксидантов при кризовом течении гипертонической болезни / Актуальные проблемы неотложной кардиологии: Материалы городской научно-практической конференции. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. — 2001. — С. 13-18.
- Калвиныш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. — 2002. — №3.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — №6. — С. 69-74.
- Маколкин В.И. Бета-адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения) // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 6.
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестн. РАМН. — 2000. — №4. — С. 16-21.
- Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А.. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т.10, №1. — С. 28-32.
- Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — №3, ч.1. — с.10-14.
- Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям // Клинич. фармакология и терапия. — 2000. — №3. — С.5-30.
- Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. и др. Применение антиоксиданта мексикора в комплексной терапии больных с кризовым течением гипертонической болезни / Современные возможности лечения и профилактики неосложненных и осложненных гипертонических кризов: Материалы городской научно-практической конференции. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. — 2002. — С.5-10.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — приложение. — С.1-19.
- Голиков А.П., С.А. Бойцов, В.П. Михин Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Леч. врач. — 2003. — №4. — С. 70 — 74.

Abstract

The study investigated the effects of cardiocyte protectors, mexicor and mildronate, in combination with ACE inhibitors, on blood levels of lipid peroxidation products, vascular endothelial function, circadian profile of blood pressure, and left ventricular morphology and function in patients with arterial hypertension.

The results obtained supported the importance of cytoprotectors mexicor and mildronate, combined with ACE inhibitors, in the complex management of arterial hypertension. Compared to mildronate, mexicor more effectively influenced blood levels of lipid peroxidation products, circadian blood pressure profile, and left ventricular diastolic myocardial function.

Key words: Arterial hypertension, cardiocyte protectors, enalapril.

Поступила 10/07 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Хлебодаров Ф.Е. — врач-кардиолог, Михин В.П. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Горлова А.В. — врач-кардиолог].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Беляева О.Д., Баженова Е.А.*, Большакова О.О., Березина А.В., Беркович О.А., Ан-Нахар Х.А., Баранова Е.И.
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова
Росздрава, кафедра факультетской терапии им.Г.Ф.Ланга

Повышение артериального давления остается одним из наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска. Более 50% населения старше 65 лет в индустриально развитых странах страдают артериальной гипертензией. Большинство клинических исследований, проводившихся в последние десятилетия, доказали целесообразность и безопасность агрессивного подхода к контролю артериального давления.

Современная стратегия лечения артериальной гипертензии предполагает уже на начальном этапе использование двух и более лекарственных препаратов. В настоящее время не вызывает сомнений, что для достижения целевого уровня артериального давления большинству пациентов требуется назначение более одного препарата. Так, в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) лишь 1/3 пациентов достигла целевого уровня артериального давления на фоне применения монотерапии, остальным потребовалась комбинированная терапия, причем максимальное количество антигипертензивных препаратов в этом исследовании достигло 5[1]. В связи с этим, появление и распространение фиксированных комбинаций лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии приобретает все большее значение.

Использование двух препаратов, принадлежащих к различным антигипертензивным классам, имеет большое количество потенциальных преимуществ. Это связано с тем, что артериальная гипертензия — гетерогенное заболевание, поэтому комбинированная терапия увеличивает вероятность терапевтического ответа у каждого конкретного пациента. При рациональной комбинации два препарата могут не только дополнять друг друга, но и обладать синергизмом действия. Поскольку два препарата проявляют свое антигипертензивное действие за счет различных механизмов, можно ожидать более мягкого начала эффекта и более длительного действия. В связи с тем, что комбинированная терапия требует, как правило, применения более низких доз, можно ожидать уменьшения частоты побочных эффектов. Более того, комбинация лекарственных средств может способствовать нивелированию побочных эффектов друг друга. Классическими примерами являются, например, предупреждение гипокалиемии, вызываемой тиазидовым диуретиком, одновременным назначением иАПФ или уменьшение тахикардии на фоне применения антагониста кальция с использованием β -адреноблокатора.

Установлено, что различные механизмы действия могут способствовать проявлению и потенцированию положительных эффектов, не связанных с антигипертензивным действием и обуславливающих дополнительную органопroteкцию. Так, в ряде исследований установлено, что сочетание ингибитора ренин-ангиотензиновой системы с блокаторами медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда способствует более выраженной регрессии гипертрофии левого желудочка, чем монотерапия одним из этих препаратов. Эта же комбинация существенно уменьшает выраженность микроальбуминурии [2,3].

Фиксированные комбинации, как правило, требуют однократного приема в течение суток, что способствует повышению приверженности больных к лечению. По-видимому, титрование и подбор дозы при назначении фиксированных комбинаций представляют менее сложную задачу и способствуют уменьшению визитов к врачу. Можно также ожидать более быстрого достижения эффекта.

С учетом этих данных, была сформулирована цель данной работы: сравнить эффективность и переносимость "традиционной" антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов, и оценить влияние этих препаратов на показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением.

Материал и методы

Набор больных проводился в соответствии со следующими критериями включения/не включения в исследование.

Критерии включения больных в исследование:

- гипертоническая болезнь I и II стадии;
- артериальная гипертензия 1-й и 2-й степеней;
- наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин);
- возраст больных от 35 до 55 лет;
- отсутствие регулярной антигипертензивной терапии;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- гипертоническая болезнь III стадии;

Таблица 1

Характеристика пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, получавших комбинированную антигипертензивную терапию

Показатель	Группа 1 (Диротон + гипотиазид)	Группа 2 (Диротон + нормодипин)	Группа 3 (Экватор)
Возраст, лет	52,3±1,5	48,8±5,6	48,8±1,7
ИМТ, кг/м ²	32,9±2,1	33,4±1,9	33,8±1,1
ОТ, см	99,7±8,9	110,4±13,1	106,5±2,2
ОТ/ОБ	0,88±0,48	0,99±0,07	0,94±0,16
САД, мм рт. ст.	150,7±6,3	147,7±4,8	148,9±3,2
ДАД, мм рт. ст.	95,2±4,4	92,2±3,3	92,1±1,9
ЧСС/мин	73,6±2,3	71,9±2,4	72,6±1,2
Глюкоза, моль/л	5,98±0,61	6,01±0,33	6,29±0,57
Мочевая кислота, моль/л	0,334±0,011	0,326±0,011	0,321±0,008
ОХС, ммоль/л	6,19±1,04	5,64±1,1	5,59±0,25
лептин, ng/ml	46,4±1,7	43,2±1,2	45,7±0,7
ФНО-α, pg/ml	44,5±7,4	42,7±8,2	46,7±10,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,52	1,10±0,41	1,15±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,07±0,82	3,66±0,58	3,70±0,21
ТГ, ммоль/л	1,43±0,37	2,01±0,71	1,77±0,19

Обозначения: ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

- артериальная гипертензия 3-й степени;
- вторичная артериальная гипертензия;
- значимая сопутствующая патология, требующая постоянной или длительной терапии, эффекты которой могли оказать влияние на результаты исследования;
- противопоказания к применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гидрохлортиазида, блокаторов медленных кальциевых каналов;
- отказ больного от участия в исследовании.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением, не получавших ранее регулярной антигипертензивной терапии, из них 43 женщины и 17 мужчин. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия 1-2-й степени. Возраст больных варьировал от 35 до 55 лет (в среднем – 49,3±4,4 года). Наличие абдоминального ожирения определяли измерением окружности талии в соответствии с критериями Международной диабетологической федерации (IDF, 2005). Окружность талии, в среднем, составила у мужчин 106,6±2,2 см и у женщин 98,6±9,7 см.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²). Согласно значениям индекса массы тела, 30% больных имели избыточную массу тела, 43,3% больных имели ожирение 1-й степени и 26,7% больных имели ожирение 2 степени. В среднем ИМТ составил 33,8±1,1 кг/м². Исходно средний уровень артериального давления составил 148,9±3,2/92,1±1,9 мм рт. ст. Помимо общеклинического исследования, у всех больных оценивали основные биохимические показатели – уровень креатини-

на, калия, мочевой кислоты, глюкозы натощак. Показатели липидного спектра сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Уровни лептина, инсулина и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). С-реактивный белок определяли количественным турбидиметрическим методом.

Измерение артериального давления по методу Н.С.Короткова осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003) и Рекомендациями экспертов ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004). Кроме того, все больные вели дневники самоконтроля артериального давления. По окончании периода наблюдения оценивали антропометрические показатели, уровень артериального давления по данным измерений на приеме у врача и дневникам самоконтроля, а также повторно оценивали биохимические параметры.

Результаты

После первичного осмотра и обследования больные были рандомизированы на три группы для получения комбинированной антигипертензивной терапии. Пациентам 1-й группы было назначено лечение иАПФ – лизиноприлом (диротон, “Гедеон Рихтер”, Венгрия) в дозе 10 мг в сутки в сочетании с диуретиком гидрохлортиазидом 12,5 мг в сутки. Больные 2-й группы получали терапию диротонном в сочетании с амлодипином 5 мг в сутки (нормодипин, “Гедеон Рихтер”,

Таблица 2

Показатели артериального давления в группах больных, получавших комбинированную антигипертензивную терапию

Группы больных	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	Исходно	24 недели	Исходно	24 недели
Диротон + гипотиазид (n=19)	147,7±3,4	129,1±1,4*	91,8±2,4	84,3±2,8*
Диротон + Нормодипин (n=19)	151,3±1,9	128,0±1,5*	93,9±1,5	80,6±1,9*
Экватор (n=20)	153,5±2,9	126,3±0,9*	92,0±2,3	77,5±0,9*

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; * – различия достоверны ($p<0,001$) по сравнению с исходными значениями.

Венгрия). Пациенты 3-й группы принимали фиксированную комбинацию лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг) – препарат Экватор (“Гедеон Рихтер”, Венгрия). Длительность наблюдения составила 24 недели. У всех пациентов оценивали эффективность и переносимость лечения.

Необходимо отметить, что пациенты всех обследованных групп не отличались по основным демографическим и антропометрическим параметрам, а также по исходному уровню артериального давления и биохимических показателей (табл. 1).

У большинства обследованных пациентов (73%) исходно уровень глюкозы сыворотки крови натошак свидетельствовал о наличии нарушения толерантности к углеводам. При проведении обследования у двух больных был впервые диагностирован сахарный диабет, в связи с чем им были даны соответствующие рекомендации, и в дальнейшем исследовании они участия не принимали. У 66% больных наблюдалось повышение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, у 58% – высокие показатели уровня триглицеридов. У 43% пациентов отмечено снижение содержания в крови липопротеинов высокой плотности. Таким образом, у всех обследованных пациентов были выявлены критерии метаболического синдрома.

Большинство пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, отметили хорошую субъективную переносимость применявшихся препаратов. Среди имевших место побочных эффектов следует отметить сухой кашель, обусловленный, по-видимому, приемом ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла. Из 58 пациентов, принимавших лизиноприл, кашель отметили пять человек (8,6%), но ни в одном из этих случаев не потребовалось прекращения терапии. У одной пациентки на третий день приема комбинации лизиноприла и амлодипина возникла кожная аллергическая реакция в виде крапивницы, что потребовало отмены этих препаратов и назначения ей альтернативного лечения.

Из нежелательных явлений, обусловленных применением блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, следует отметить появление отеков нижних конечностей, которые возникли у шести пациентов, причем одной из них потребовалась отмена препарата через месяц терапии. Необходимо подчеркнуть, что отеки нижних конечностей беспокоили только

больных, принимавших диротон и нормодипин отдельно, и не возникали в группе больных, получавших фиксированную комбинацию этих препаратов – препарат Экватор. Все пациенты, получавшие фиксированную комбинацию лизиноприла и амлодипина отметили удобство применения и хорошую субъективную переносимость препарата – в этой группе не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта, выраженность которого привела бы к отмене лечения.

Через полгода применения комбинированной терапии “офисное” АД нормализовалось у 39 больных (67%). Неполный эффект, то есть снижение артериального давления более чем на 10% от исходного уровня, был отмечен у 16 (27,5%) больных. У трех пациентов было зарегистрировано отсутствие антигипертензивного эффекта (у двоих из группы, получавшей сочетание лизиноприла с гидрохлортиазидом, и у одного пациента, принимавшего сочетание лизиноприла с амлодипином).

Через 24 недели уровень артериального давления достоверно снизился у больных всех групп (табл. 2).

Несмотря на то, что во всех группах больных, получавших антигипертензивную и заместительную гормональную терапию, были выявлены статистически достоверные изменения среднего “офисного” АД, дальнейший анализ с использованием рангового непараметрического Н-теста показал, что степень изменений этих параметров была различной в исследуемых группах. Эти различия касались динамики диастолического АД в группе больных, получавших Экватор, по сравнению с двумя другими группами. При анализе динамики уровня диастолического АД через полгода терапии оказалось, что максимальные изменения этого показателя отмечались у больных, получавших Экватор. Сочетание лизиноприла с гидрохлортиазидом также способствовало снижению диастолического АД, однако степень этого снижения была достоверно меньшей по сравнению с двумя другими группами ($p<0,01$). Различий в степени снижения систолического артериального давления между группами выявлено не было.

Важным требованием к современной антигипертензивной терапии является отсутствие негативного влияния на липидный профиль, обмен глюкозы, электролитный состав крови. Это требование приобретает особенную актуальность для обследованных нами пациентов с абдоминальным ожирением

Таблица 3

**Показатели липидного спектра крови и некоторых биохимических параметров на фоне применения
комбинированной антигипертензивной терапии**

Группа/ Показатель	Диротон+гипотиазид		Диротон+нормодипин		Экватор	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ОХС ммоль/л	6,19 ±1,04	6,21 ± 0,12	5,64 ±1,1	5,48 ±0,22	5,59 ±0,25	5,11 ±0,14
ХСЛПВП ммоль/л	1,23± 0,52	1,43 ± 0,05	1,10 ±0,41	1,30 ± 0,07	1,15 ±0,10	1,48 ± 0,07
ХСЛПНП ммоль/л	4,07 ±0,82	3,78 ± 0,20	3,66 ±0,58	3,65 ± 0,19	3,70 ±0,21	3,13 ± 0,05
ТГ ммоль/л	1,43 ±0,37	1,27 ± 0,09	2,01 ±0,71	1,30 ± 0,08	1,77 ±0,19	1,52 ±0,10
Глюкоза ммоль/л	5,98 ±0,61	5,07 ± 0,09	6,01 ±0,33	4,89 ± 0,16	6,29 ±0,57	4,75 ± 0,08
Креатинин ммоль/л	0,079 ± 0,001	0,076 ±0,001	0,079 ±0,002	0,078 ± 0,002	0,081 ± 0,002	0,080 ± 0,001
Мочевая кис- лота ммоль/л	0,334 ± 0,011	0,355 ±0,011	0,326 ±0,011	0,318 ± 0,011	0,321 ± 0,008	0,307 ± 0,072

и другими проявлениями метаболического сердечно-сосудистого синдрома. В связи с этим, следующим этапом работы была оценка влияния антигипертензивного лечения на липидный состав крови, на ряд основных биохимических параметров, а также на индекс инсулинорезистентности и уровень некоторых адипоцитокинов. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Поскольку обследованные нами пациенты имели абдоминальное ожирение, представлялось важным оценить у них уровни некоторых адипоцитокинов и факторов воспаления, и влияние проводимой терапии на эти параметры. Мы проводили определение уровней лептина, ФНО-α и С-реактивного белка. В целом по группе уровень лептина составил 45,4±1,7 ng/ml., ФНО-α – 43,7±9,9 пг/мл, уровень С-реактивного белка – 4,87±1,81 мг/л. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнем ФНО-α и ОТ/ОБ (r=0,2; p=0,005), Между уровнем ФНО-α и ХСЛПВП была выявлена достоверная отрицательная связь (r=-0,2; p=0,004). Также была выявлена достоверная связь между уровнем ЛН, ИМТ и ОТ (r=0,49; p=0,0001, r=0,25; p=0,0001, соответственно). Среднее значение уровня инсулина у мужчин составило 16,9±2,3 мМЕ/мл, у женщин – 18,1±1,0 мМЕ/мл (p>0,05). На фоне проводимой терапии мы не выявили значимых изменений этих показателей ни в одной из групп.

Обсуждение

В конце прошлого – начале нынешнего века европейские и американские рекомендации по лечению артериальной гипертензии предлагали начинать терапию с назначения тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов, и в течение длительного времени именно эта комбинация считалась “традиционной” и была наиболее популярной среди врачей всего мира. Между тем, согласно статистическим данным,

в последнее десятилетие все более часто назначаемыми антигипертензивными препаратами становятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы медленных кальциевых каналов [7-9].

Это связано, главным образом, с тем, что в последние годы произошло смещение акцентов в отношении целей терапии артериальной гипертензии. В настоящее время основные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, а также по профилактике сердечно-сосудистых осложнений постулируют, что у больных артериальной гипертензией основной целью лечения является максимально возможное уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний, для чего необходимо не только снижение повышенного артериального давления, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска. Поскольку артериальная гипертензия часто сочетается с другими факторами риска – дислипидемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом – крайне важно, чтобы снижение артериального давления не сопровождалось негативным влиянием антигипертензивных препаратов на метаболизм углеводов и липидов.

В течение длительного времени диуретик считался препаратом выбора при добавлении к средствам, блокирующим ренин-ангиотензиновую систему, для достижения целевого уровня артериального давления. Однако литературные данные свидетельствуют о том, что совместное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II с блокатором медленных кальциевых каналов приводит к столь же выраженному снижению АД, как и ставшее привычным сочетание блокатора РАС с тиазидным диуретиком [12, 13, 11].

Совместное назначение антагониста кальция с ингибитором АПФ представляет собой эффектив-

ную комбинацию антигипертензивных средств, поскольку эти препараты обладают различными механизмами действия. Кроме того, известно, что изолированное применение блокаторов кальциевых каналов, являющихся мощными вазодилататорами, может привести к рефлекторной активации симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем, что сопровождается увеличением активности ренина плазмы и продукции ангиотензина II. Следовательно, одновременное назначение препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, способствует не только устранению нежелательных эффектов антагонистов кальция, но и создает дополнительные предпосылки для эффективности ингибиторов АПФ [10, 11]. Как известно, антагонисты кальция и блокаторы РАС нейтральны в отношении уровня холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. При этом препараты, блокирующие РАС, способствуют уменьшению инсулинорезистентности и препятствуют развитию сахарного диабета [14, 16, 15, 11].

Еще в 2005 году были опубликованы результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes in the Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали около 20 000 пациентов. Это исследование продемонстрировало, что комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина оказалась более эффективной в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем “традиционное” сочетание бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика, несмотря на одинаковую степень снижения артериального давления [6]. Так, сочетанное применение периндоприла и амлодипина способствовало снижению частоты развития сахарного диабета на 32%, инсульта — на 23%, сердечно-сосудистой смертности — на 24% по сравнению с альтернативной терапией.

В марте 2008 года на 57-й ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов были представлены результаты крупного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в ходе которого проводилось сравнение эффективности двух видов комбинированной антигипертензивной терапии в отношении основных сердечно-сосудистых событий более чем у 10 000 пациентов. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента беназеприла и антагониста кальция амлодипина оказалась значительно более эффективной, чем “традиционное” сочетание беназеприла с диуретиком гидрохлортиазидом. Согласно результатам этого исследования, через 36 месяцев уровень артериального давления достиг целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.) у 75% больных в обеих

группах. При этом применение комбинации беназеприла с амлодипином приводило к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный/ нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, операция реваскуляризации миокарда) на 20% по сравнению с терапией, основанной на сочетании беназеприла с диуретиком [4,5].

В настоящем исследовании планировалось оценить антигипертензивный эффект и влияние на метаболические параметры различных форм комбинированной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением и, следовательно, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, предполагалось оценить эффективность и переносимость фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора медленных кальциевых каналов, сравнительно недавно появившейся на Российском фармацевтическом рынке.

У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, было зарегистрировано снижение артериального давления, однако антигипертензивный эффект был более выражен в группах больных, получавших сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с блокатором кальциевых каналов. Следует еще раз подчеркнуть, что в группе больных, получавших фиксированную комбинацию этих препаратов, отмечалось минимальное число побочных эффектов, выраженность которых ни в одном из случаев не потребовало отмены терапии, в отличие от двух других групп пациентов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ни одна из форм терапии не оказала неблагоприятного влияния на показатели липидного профиля и другие биохимические параметры. Тем не менее, следует помнить, что длительность наблюдения была весьма небольшой и составила всего 24 недели. Между тем, хорошо известно, что длительное применение гидрохлортиазида, даже в сочетании с блокаторами системы ренин-ангиотензин-альдостерон, оказывает негативное влияние на уровень липопротеинов, а также способствует развитию сахарного диабета.

Таким образом, полученные результаты еще раз подтверждают высокую антигипертензивную активность и метаболическую нейтральность сочетанного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, что позволяет использовать эту комбинацию у пациентов с метаболическим синдромом. Ставшая в последнее время доступной фиксированная комбинация этих препаратов позволяет существенно повысить приверженность больных к лечению.

Литература

1. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial// Lancet 1998; 351: 1755-1762.
2. Bakris G.L. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker// J Clin Hypertens 2008; 10 (1 suppl 1): 27-32.
3. Sharma S.K., Ruggenti P., Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination// Vascular Health and Risk Management 2007; 3(4): 453-465.
4. Stanton T., Reid J.L. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension// J Hum Hypertens 2002; 16: 75-78.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahluf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupta J., Gatlin M., Velazquez E.J. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients// N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428.
6. Dahluf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial// Lancet 2005; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
7. Nelson C.R., Knapp D.A. Trends in antihypertensive drug therapy of ambulatory patients by US office-based physicians// Hypertension 2000; 36: 600-603.
8. Knight E.L., Glynn R.J., Levin R., et al. Failure of evidence-based medicine in the treatment of hypertension in older patients// J Gen Intern Med 2000; 15: 702-709.
9. Saseen J.J., MacLaughlin E.J., Westfall J.M. Treatment of uncomplicated hypertension: are ACE inhibitors and calcium channel blockers as effective as diuretics and beta-blockers?// J Am Board Fam Pract 2003; 16 (2): 156-164.
10. Stanton T., Reid J.L. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension// J. Human Hypertension 2002; 16: 75-78.
11. Gojanovic B., Feihl F., Liaudet L. et al. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension// JRAAS 2008; 9: 1-9.
12. Agrawal R., Marx A., Haller H.. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension// Hypertens 2006; 24: 185-92.
13. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension// Clin Ther 2007; 29: 279-289.
14. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes// J Hypertens 2005; 23: 463-473.
15. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis// Lancet 2007; 369: 201-207.
16. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome// Diabetes Care 2006; 29: 2592-2597.

Поступила 31/07 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: bazhenova@pisem.net

[Беляева О.Д. – докторант, ст.н.сотр. института ССЗ, Баженова Е.А. (*контактное лицо) – докторант, Большакова О.О – ст.н.сотр. института ССЗ, Березина А.В. – ст.н.сотр. института ССЗ, Беркович О.А. – профессор кафедры факультетской терапии, Баранова Е.И. – профессор кафедры факультетской терапии].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНДАПОМ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Стаценко М.Е.^{1*}, Беленкова С.В.¹, Щербакова Т.Г.¹, Спорова О.Е.²

¹Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград; ²МУЗ ГКБ №3, Волгоград

Резюме

Обследовано 40 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) пожилого и старческого возраста. 70% больных получали монотерапию индапом в суточной дозе 2,5 мг, 30% пациентов находились на комбинированной терапии (индап + лизиноприл). Период наблюдения составил 12 месяцев. До начала и в конце лечения всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование, определяли липидные параметры плазмы крови, показатели глюкозы, мочевой кислоты и калия в крови, оценивали функциональное состояние почек, качество жизни. Через 12 месяцев терапии индапом достигнута стойкая нормализация целевых значений АД. При этом отмечено снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле артериального давления. Не было отмечено у больных АГ негативного влияния длительной терапии индапом на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уровень калия сыворотки крови. Показано, что терапия индапом в течение 12 месяцев приводит к улучшению упругоэластических свойств магистральных сосудов, достоверно снижает массу миокарда левого желудочка, а также улучшает функциональное состояние почек и качество жизни больных АГ пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой и старческий возраст, терапия индапом, эффективность, безопасность.

По данным многих отечественных и зарубежных авторов в последние десятилетия в мире наблюдается тенденция к глобальному “постарению” населения. По прогнозам ООН, к 2025 году численность людей старше 60 лет превысит 1 миллиард человек, что составит 15% всего населения планеты. Подобная демографическая тенденция наблюдается и в России [15]. Среди лиц старших возрастных групп резко увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь артериальной гипертензии (АГ). У 30-70% населения в возрасте 65 лет и старше имеет место артериальная гипертензия [9, 11]. Высокая встречаемость АГ среди пожилых людей, отягощающаяся риском сердечно-сосудистых осложнений, составляет серьезную проблему практического здравоохранения. При этом эпидемиологические данные указывают на снижение эффективности лечения АГ у пожилых пациентов [1].

Сложность лечения АГ у лиц старших возрастных групп определяется не только ее большей распространенностью, но и особенностью течения заболевания, полиморбидностью и сочетанностью патологии, частыми побочными эффектами гипотензивной терапии [2]. В связи с этим эффективность и безопасность лечения АГ у пожилых определяется не только адекватным снижением артериального давления (АД), а также эффективной коррекцией сопутствующих модифицируемых факторов риска и протекторным действием антигипертензивных препаратов

на органы-мишени, что приводит к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Данные многочисленных крупномасштабных рандомизированных исследований (STOP-Hypertension, ALLHAT, LIFE, Syst-Eur, HYVET, ANBP-2, SHELL, STONE, HDS, CARE, SCOPE, MOSES и др.) убедительно продемонстрировали эффективность практически всех современных групп антигипертензивных препаратов при лечении АГ у пожилых больных и пациентов старческого возраста. При этом в соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению АГ у пожилых пациентов препаратами первого выбора являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики [3, 21].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность длительной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В исследование включено 40 больных в возрасте от 60 до 85 лет с АГ I-II степени. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исключались больные с симптоматической АГ, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до включения в исследование, с гемодинамически значимыми пороками сердца, с хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК, с частой экстрасистолой, перма-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных

Число больных	40
Мужчины/женщины	7 (17,5%)/33 (82,5%)
Средний возраст, лет	74,9 ± 0,9
Давность АГ, лет	17,5 ± 1,7
Изолированная систолическая АГ	19 человек (47,5%)
Систолю-диастолическая АГ	21 человек (52,5%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28,9 ± 0,8
АГ I степени	13 человек (32,5%)
АГ II степени	27 человек (67,5%)
Стенокардия напряжения I-II ФК	12 человек (30%)
ОНМК в анамнезе	2 человека (5,0%)
Наличие экстрасистолии	5 человек (12,5%)
Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)	27 человек (67,5%)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	13 человек (32,5%)
Число больных, потребовавших назначения лизиноприла	12 человек (30%)

нентными фибрилляцией и трепетанием предсердий, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими и гематологическими заболеваниями, гипо- и гиперкалиемией (калий сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л и выше 5,5 ммоль/л), аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, непереносимостью сульфаниламидов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в анамнезе.

На скрининговом визите проводилось общее клиническое обследование пациентов, определение уровня офисного АД, подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. На проведение данного клинического исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Пациентам, ранее принимавшим антигипертензивные препараты, перед включением в исследование отменяли гипотензивные средства на 5-7 дней (при необходимости допускался прием каптоприла). Всем больным назначался индапамид (“Индап”, производитель — фирма “ПРО. МЕД. ЦС Прага”, Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула), 1 раз в сутки (утром).

В течение периода наблюдения на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе пациентам проводили физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. В случае недостаточного гипотензивного эффекта монотерапии индапом на 4 неделе наблюдения дополнительно назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл в суточной дозе 5-20 мг, однократно. Общий период наблюдения за лечением больных АГ составил 12 месяцев.

Исходно и через 1 год терапии всем пациентам пожилого и старческого возраста с АГ проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), выполняли эхокардиографию, биохимичес-

кий анализ крови (глюкоза, калий, креатинин, мочевая кислота, липидный спектр), оценивали функциональное состояние почек, качество жизни (КЖ) и когнитивно-мнестические функции.

Суточное мониторирование артериального давления осуществляли при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы “Meditech” (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. СМАД проводили в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок. [6, 13]. Показатели СМАД регистрировали в дневное время каждые 15 мин, кратность измерений в ночное время — каждые 30 мин. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени (ИВ) и индексы площади (ИП), суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД), а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД. Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня (АД < 140/90 мм рт. ст.). По данным СМАД в качестве целевого среднесуточного АД при длительной терапии принимали уровень АД < 125-130/80 мм рт. ст. [3].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на аппарате “VOLUSON 530-D” (США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки (ТЗС) левого желудочка, размеры левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ), рассчитывали индекс (ИММЛЖ) (по формуле R. V. Devereux). О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин. Индекс аортальной жесткости (ИАЖ, мм рт. ст./мл) определяли как соотношение ПАД к ударному объему крови [12].

Изучение функционального состояния почек включало определение суточной микроальбуминурии (МАУ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ рассчитывали по формуле MDRD [10].

Метаболические эффекты от антигипертензивной терапии оценивались по результатам определения у больных АГ уровней глюкозы, калия, мочевой кислоты и липидных параметров крови.

Оценку качества жизни производили при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического статуса — MMSE (Mini-mental scale examination), включающей в себя оценку ориентировки во времени, месте, восприятия, концентрации внимания, памяти, речи до и после проведенной терапии [5].

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической

Таблица 2

**Динамика показателей СМАД на фоне длительной терапии индапом у больных
АГ пожилого и старческого возраста**

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев терапии	Δ %
САД сут.	135,5 ± 1,9	123,2 ± 5,2	- 9 *
ДАД сут.	76,8 ± 1,6	72,7 ± 2,1	- 5,3
САД день	138,6 ± 1,8	125,5 ± 3,4	- 9,5 *
ДАД день	79,6 ± 1,7	75,4 ± 2,3	- 5,3
САД ночь	129 ± 2,7	116,3 ± 4,1	- 9,8 *
ДАД ночь	71,2 ± 1,7	65,2 ± 2,5	- 8,4 *
ВСАД сутки	15,9 ± 0,6	14,3 ± 0,7	- 10,6#
ВДАД сутки	10,8 ± 0,4	11,5 ± 1,2	6,5
ИВСАД сутки	60,7 ± 4,0	25,7 ± 5,2	- 57,7 *
ИВДАД сутки	37,5 ± 4,5	18,2 ± 4,7	- 51,5 *
ИВСАД день	55,7 ± 4,2	22,8 ± 5,9	- 59,1 *
ИВДАД день	31,5 ± 4,7	15,9 ± 4,2	- 49,5 *
ИВСАД ночь	68,1 ± 5,1	36,1 ± 6,3	- 47,0 *
ИВДАД ночь	46,9 ± 6,1	23,1 ± 5,5	- 50,8 *
ИПСАД сутки	241,3 ± 27,5	75,6 ± 21,3	- 68,7 *
ИПДАД сутки	80,5 ± 12,5	38,3 ± 14,7	- 52,4 *
ВУП САД	50,0 ± 2,8	43,1 ± 4,6	- 13,8
ВУП ДАД	36,3 ± 2,7	35,2 ± 4,1	- 3,03
СУП САД	33,2 ± 8,7	23,4 ± 4,8	- 29,5
СУП ДАД	20,3 ± 2,7	16,0 ± 4,2	- 21,2

Примечание: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,1$; Δ – степень изменения показателя в %.

статистики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В течение 1 года наблюдения у больных, включенных в исследование, не выявлено новых осложнений АГ, таких как инсульт, инфаркт миокарда, нарастание тяжести сердечной недостаточности. Госпитализаций в стационар по поводу АГ, а также летальных исходов среди обследуемых пациентов за 12 месяцев лечения не было.

После 4 недель терапии индапом 12 больным АГ (30%) в связи с недостаточным гипотензивным эффектом был добавлен лизиноприл дозе 5-20 мг в сутки. Феномен “ускользания” эффекта терапии индапамидом был отмечен у лиц с исходно более высокими значениями АД, длительным стажем АГ, ХСН II ФК и избыточной массой тела. У остальных пациентов АГ I-II степени терапия индапамидом оказалась эффективной в течение всего периода наблюдения (12 месяцев).

При анализе антигипертензивной эффективности индапамида было выявлено, что нарастание гипотензивного эффекта наблюдалось в течение первых 4 недель приема препарата и стойко сохранялось в течение 1 года наблюдения. Через 12 месяцев терапии произошло достоверное снижение “офисного” АД со $155,8 \pm 2,3 / 91,6 \pm 1,9$ до $126,7 \pm 4,9 / 78,2 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

По данным СМАД, на фоне 12 месяцев терапии индапамидом у пациентов АГ пожилого и старческого возраста выявлено достоверное снижение САД в течение 24 ч, в равной степени выраженное в дневные и ночные часы. Систолическое АД за сутки снизилось с $135,5 \pm 1,9$ до $123,2 \pm 5,2$ мм рт.ст. (-9%, $p < 0,05$). Уменьшение ДАД (24 ч) носило недостоверный характер. Однако выявлено достоверное снижение ДАД в ночное время (с $71,2 \pm 1,7$ до $65,2 \pm 2,5$, -8,4% при $p < 0,05$).

Одним из важнейших, и в то же время, простых и доступных параметров оценки гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с АГ является пульсовое АД. ПАД отражает эластические свойства магистральных сосудов и функцию левого желудочка. Увеличение жесткости аорты и крупных артерий ведет к увеличению пульсового АД за счет уменьшения эластичности артерий и изменения отражения пульсовой волны [18]. В ряде исследований показано, что пульсовое АД – это независимый предиктор инсульта [24, 19], ИБС [25], сердечной недостаточности [24, 25], сердечно-сосудистой смертности [25, 16, 17] и смертности от других причин [20]. Данные этих исследований позволили экспертам Европейского общества по АГ (ESH) в 2007 г. впервые отнести высокое ПАД к факторам риска неблагоприятного прогноза у больных АГ старшего возраста. В нашем исследовании при анализе динамики уровня ПАД у больных пожилого и старческого возраста на фоне терапии индапамидом выявлено достоверное

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови на фоне длительной терапии индапом у больных АГ пожилого и старческого возраста

Показатель	Исходное значение	Конечное значение	Δ %
Общий холестерин	5,98 ± 0,16	6,1 ± 0,43	2,01
ХС ЛПВП	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,16	8,3
ХС ЛПНП	3,8 ± 0,2	3,56 ± 0,31	- 6,3
Триглицериды	1,57 ± 0,12	1,62 ± 0,19	3,2
Глюкоза крови	5,0 ± 0,13	5,1 ± 0,3	2,0
Мочевая кислота	351 ± 15,5	397,5 ± 21,4	13,3
Калий	4,58 ± 0,09	4,2 ± 0,14	- 8,3

Примечание: Δ – степень изменения показателя в %.

снижение пульсового АД (на 14,9% за сутки, -14,9% днем и -12,2% ночью).

Показатели “нагрузки давлением” по ИВ и ИП статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время (табл. 2).

При анализе вариабельности АД выявлено значимое снижение вариабельности САД за сутки (-10,6%, $p < 0,1$). Снижение повышенной вариабельности ДАД не было статистически достоверным. Рядом исследователей отмечена взаимосвязь между вариабельностью АД и наличием поражений органов-мишеней [8]. Установлено, что повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска развития осложнений при АГ [22, 23]. Таким образом, полученное в нашем исследовании снижение вариабельности САД при длительной терапии индапом у больных АГ пожилого и старческого возраста отражает снижение у них риска сердечно-сосудистых осложнений.

При анализе величины и скорости утреннего подъема АД также отмечена положительная динамика на фоне проводимой терапии. Особенно значительное снижение через 12 месяцев терапии отмечалось по уровню ВУП и СУП САД (на 13,8 и 29,5% соответственно).

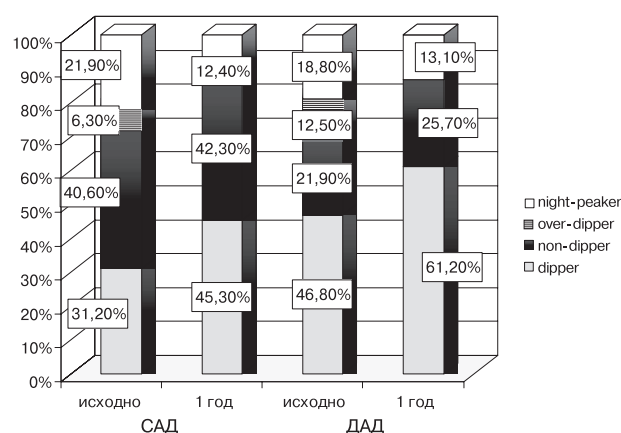


Рис. 1. Влияние длительной терапии индапом на суточный профиль САД и ДАД у больных АГ пожилого и старческого возраста.

На основании оценки степени ночного снижения АД через 1 год терапии индапамидом у больных пожилого и старческого возраста с АГ выявлена значительная благоприятная тенденция в изменении суточного профиля САД и ДАД (рис.1)

Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенного полугодового исследования эффективности индапа при лечении АГ у больных пожилого и старческого возраста [14], а также с другими исследованиями, продемонстрировавшими хорошую эффективность индапа по влиянию на уровень и суточный профиль АД [4].

Особенности ремоделирования ЛЖ у пожилых больных АГ, характеризующиеся высокой частотой и степенью ГЛЖ, его концентрической формой и нарушениями диастолической функции, определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

По результатам ультразвукового исследования сердца через 12 месяцев терапии выявлено достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 12,7% (от $134,3 \pm 4,9$ г/м² до $117,2 \pm 5,7$ г/м²; $p < 0,05$), а также сокращение толщины задней стенки ЛЖ (на 7,6%; $p < 0,1$). Неблагоприятные типы ремоделирования концентрическая (КГ)

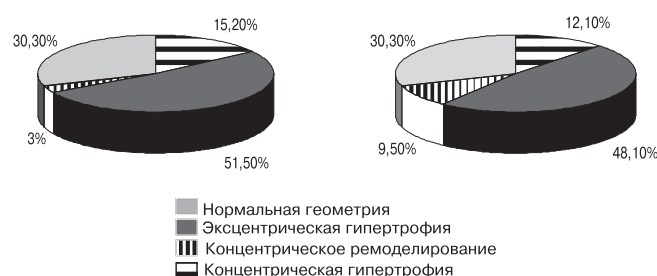


Рис. 2. Влияние длительной терапии индапом на типы ремоделирования ЛЖ у больных АГ пожилого и старческого возраста.

и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) исходно выявлялись у 15,2% и 51,5% пациентов с АГ соответственно. По окончании 12-месячной терапии индапом существенно уменьшилась частота встречаемости концентрической и эксцентрической ГЛЖ (рис.2).

12-месячная терапия индапом приводила также к положительной динамике показателей систолической и диастолической функций сердца, но эти изменения не были достоверными (исходно ФВ — $58,7 \pm 1,2\%$, после лечения ФВ — $60,1 \pm 1,9\%$).

Одной из особенностей АГ у лиц пожилого и старческого возраста является возрастное увеличение ригидности аорты, что приводит к прогрессивному росту систолического и пульсового АД [7]. Показателем, отражающим упругоэластические свойства магистральных сосудов, наряду с ПАД, является индекс аортальной жесткости. На фоне долгосрочной терапии индапом отмечено статистически достоверное снижение ИАЖ у лиц пожилого и старческого возраста (на 20,8%, $p < 0,05$), что отражает уменьшение кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Длительная терапия индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста сопровождалась улучшением функционального состояния почек: среднее значение СКФ выросло на 15,8%, а также уменьшилось количество пациентов с исходно сниженной СКФ (< 60 мл/мин) на 17,7%. Это очень значимый факт нефропротекции, установленный при терапии индапом, является важнейшим компонентом кардиопротекции.

МАУ считается маркером системного поражения сосудистого русла при АГ и, прежде всего, клубочкового аппарата почек. 12-месячная терапия индапом приводила к достоверному снижению уровня суточной микроальбуминурии ($-26,4\%$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции.

Уровни глюкозы, мочевой кислоты, калия, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности на фоне 12-месячной терапии индапом статистически значимо не изменились и остались в пределах нормальных значений (табл. 3). Длительное применение индапамида, как и других диуретиков, предполагает необходимость контроля показателей обмена веществ.

КЖ считают одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения. По резуль-

татам опросника MOS SF-36 отмечено положительное влияние проводимой терапии индапом на уровень качества жизни у пациентов АГ пожилого и старческого возраста. Прирост общего балла оценки составил 23% ($p < 0,05$). Терапия индапом улучшала оценочный балл по шкалам: ролевого физического, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья, шкале боли и жизнелюбия, что является особенно важным для лиц пожилого и старческого возраста.

На фоне 12-месячной терапии индапом больных АГ отмечался прирост суммарного оценочного балла состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета, а также отсроченного воспроизведения.

Выводы

1. Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для долгосрочного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией I-II степени. По данным СМАД, терапия индапом в течение 12 месяцев обеспечивает стойкий гипотензивный эффект в течение суток, способствует нормализации суточного профиля АД, снижает нагрузку давлением, уменьшает скорость утреннего подъема САД и ДАД. Лечение индапом приводит к улучшению упругоэластических свойств магистральных сосудов.

2. 12-месячная терапия индапом пациентов АГ пожилого и старческого возраста оказывает кардиопротекторное действие: достоверно снижает индекс массы миокарда левого желудочка, нормализует геометрию ЛЖ, улучшает сократительную способность сердечной мышцы.

3. Длительное лечение индапом больных АГ пожилого и старческого возраста сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ и уменьшается количество пациентов с клинически значимым снижением СКФ.

4. Установлена метаболическая нейтральность 12-месячной терапии индапом у больных АГ старших возрастов. Не выявлено статистически значимого влияния на показатели липидного, углеводного обмена, уровень калия и мочевой кислоты.

5. Длительная терапия индапом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных АГ пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. // Кардиология 2004; 11: 50-53.
2. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста старше 60 лет. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (2): 95-101.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и ВНОК (третий пересмотр). // Приложение 2 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008; 7 (6): 32.
4. Еремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. и др. Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных с артериальной гипертензией. ИНДАП. Сборник статей. М.: МегатПро. 2007: 96.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Москва: ГеотарМед. 2003, 150 с.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999:237.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Следует ли лечить артериальную гипертензию у людей старческого возраста? // Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(4): 15-22с.
8. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте // Consilium medicum 2004; 6(12): 888-893.
9. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. — М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2002, 448с.
10. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (4): 8 – 20.
11. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. М.: МАИ. 2008, 175 с.
12. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. и др. Сравнительная оценка эффективности нифедипина-ретард и исрадипина при терапии изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых больных // Вестник аритмологии 2005; 39, прилож. А.: 37-81.
13. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. // Москва: Русский Врач. 1998: 99с.
14. Стаценко М.Е., Щербак Т.Г., Спорова О.Е., и др. Эффективность лечения артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. // Российский кардиологический журнал 2008;6:27-32.
15. Шабалин А.В., Воевода М.И. Гериатрические аспекты кардиологии // Новосибирск: Наука, 2003: 156 с.
16. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. // Hypertension 1997; 30:1410-5.
17. Blacher J, Staessen J, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. // Arch Intern Med. 2000;160:1085-9.
18. Dart A. M. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance // J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 975–984.
19. Domanski M, Davis B, Pfeffer M, Kastantin M, Mitchell G. Isolated systolic hypertension: Prognostic information provided by pulse pressure. // Hypertension 1999; 34: 375-80.
20. Glynn R, Chae C, Guralnik J, Taylor J, Hennekens C. Pulse pressure and mortality in older people. // Arch Intern Med. 2000;160:2765-72.
21. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J Hypertension 2007; 25: 1105-1187.
22. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. W. Kannel. // Europ. Heart J 1992; 13:34-42.;
23. Somers V, et al. Autonomic and hemodynamic responses during sleep in normal and sleep-apneic humans. // J Hypertens. 1992; 10: 4
24. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. // Am J Cardiol. 2001; 88:980-6.
25. Vaccarino V, Holford T, Krumholz H. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. // J Am Coll Cardiol. 2000;36:130-8.

Abstract

In total, 40 elderly patients with arterial hypertension (AH) were examined. Seventy percent received indap monotherapy (2,5 mg/d), and 30% — combined therapy (indap plus lisinopril). The follow-up period lasted for 12 months. At baseline and after the end of the treatment, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, the measurement of blood lipid profile, glucose, uric acid, and potassium levels, as well as assessment of renal function and quality of life (QoL). After 12 months of indap therapy, stable target blood pressure (BP) levels had been achieved, with reduced mean circadian, mean day-time and mean night-time BP, decreased BP load and morning BP surge rate, but without negative effects of BP variability. Beneficial dynamics of 24-hour BP profile was observed. No negative influences of long-term indap therapy on lipid, carbohydrate, and purine metabolism, as well as on serum potassium levels, were registered. Twelve-month indap therapy increased elasticity of large vessels, significantly decreased left ventricular myocardial mass, and also improved renal function and QoL in elderly AH patients.

Key words: Arterial hypertension, elderly age, indap therapy, effectiveness, safety.

Поступила 20/05 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (8442) 97-31-48

E-mail: statsenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Беленкова С.В. — аспирант кафедры, Туркина С.В. — ассистент кафедры, Спорова О.Е. — врач — кардиолог].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Максимова М.Ю. *, Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н.
Научный центр неврологии РАМН, Москва

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии острых нарушений мозгового кровообращения, определяет сложность выбора их терапии. В то же время, независимо от причин, вызывающих ишемию мозга, пути реагирования его метаболизма на гипоксию универсальны.

Нарушения кровоснабжения головного мозга инициируют каскад биохимических реакций, среди которых ключевое место занимают процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода (АФК). Дисбаланс между продукцией активных форм кислорода и регуляторными механизмами антиоксидантного контроля за их образованием, представленными ферментами антирадикальной защиты и клеточными антиоксидантами, приводит к развитию окислительного стресса. Избыточная генерация АФК и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях окислительного стресса вызывает резкую интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Накопление высокотоксичных продуктов окисления оказывает системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но и на клетки в целом [2].

Нарушение регуляторных механизмов, представленных ферментами антирадикальной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза,) и клеточными антиоксидантами (аскорбиновая кислота, глутатион, α -токоферол), содержание которых значительно снижается в условиях ишемии мозга, приводит к неуправляемой и некомпенсированной активации процессов ПОЛ. Повреждение нейрональных мембран в результате окислительной атаки на ключевые рецепторы нервной ткани ведет к повышенному высвобождению эксайтотоксических медиаторов: глутамата, серотонина, катехоламинов, открыванию ионных каналов и быстрому накоплению ионов Ca^{2+} в нейронах. В результате наблюдается активация целого ряда ферментных систем — фосфолипаз и протеиназ, а также специфическая активация NO-синтазы и кальпаина. Все эти процессы приводят к существенному изменению метаболизма и повреждению нейронов [2, 1, 5, 6]. В случае невозможности нейтрализовать избыток АФК происходит активация каскада реакций, вызывающих или хаотичную (по типу некроза) или запрограммированную (апоптоз) смерть клетки. При этом дезорганизация энергетического метаболизма и истощение клеточного запаса АТФ в процессе реализации программы апоптоза может привести к изменению

этой программы и замещению апоптоза некрозом [9]. Преимущественный характер гибели клеток определяется рядом факторов, включающих тяжесть повреждения мозга, уровень внутриклеточного Ca^{2+} , содержание трофических факторов и др. По современным представлениям в активации генетически детерминированного апоптозного каскада, включающего экспрессию проапоптозных генов, апоптоз-генерирующих белков и активацию каспаз, участвуют эксайтотоксичность, цепные реакции перекисного окисления мембранных липидов, постишемическое воспаление, повреждение митохондрий и др. патофизиологические механизмы [1, 2]. Показано, что некроз является основным механизмом гибели нервной ткани при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, в то время как при легком и отсроченном повреждении, особенно в области ишемической пенумбры, преобладает апоптоз [8].

По ряду причин мозг является чрезвычайно чувствительным органом к недостатку кислорода и глюкозы. Особенностью его метаболизма является интенсивный окислительный обмен: составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20-25% получаемого организмом кислорода. Этот уровень так велик, что превращение только 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в активный радикал оказывается токсичным для нервной ткани. Во многом эта чувствительность определяется также высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (особенно типа арахидоновой и докозгексаеновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций — ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов [10]. Однако быстрое восстановление поступления кислорода в мозг может активизировать неуправляемый рост активных форм кислорода и в этих условиях его подстерегает реальная опасность окислительного стресса. В связи с этим чрезвычайно важным является поиск путей избирательного воздействия на свободнорадикальные процессы [2].

Современные методы нейровизуализации значительно улучшили прижизненную диагностику ишемических нарушений мозгового кровообращения и изменений в церебральных сосудах.

Зона диффузионно-перфузионного несовпадения (превышение размера зоны гипоперфузии по данным

МРТ-перфузии над размером зоны ишемического повреждения по данным ДВ-МРТ) в остром периоде ишемического инсульта долгое время принималась за пенумбру. Полученные в последние годы данные о возможности визуализации зоны несовпадения во вторые сутки ишемического инсульта, результаты ПЭТ-исследований о возможности ее существования в течение 16-48 ч после появления первых симптомов НМК указывают на необходимость использования активной реперфузионной и нейропротективной терапии как в остром периоде инсульта, так и в сроки, значительно превышающие окно терапевтических возможностей [7a].

В зависимости от соотношения размеров зоны повреждения мозга по данным диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) и МРТ-перфузии предложены возможные варианты оптимизации терапевтических вмешательств при ишемическом инсульте. Реперфузия является наиболее эффективной в случаях преобладания зоны перфузионных изменений над повреждением по данным ДВ-МРТ или определения зоны повреждения только по данным МРТ-перфузии. В других случаях данный вид вмешательства может быть не только безрезультатным, но и привести к драматическим последствиям. При отсутствии потенциально жизнеспособной ткани мозга в зоне ишемии (очаг повреждения по данным ДВ-МРТ > зоны перфузионных изменений; очаг повреждения по данным ДВ-МРТ = зоне перфузионных изменений; зона повреждения определяется только по данным МРТ-перфузии) терапевтические возможности должны быть сосредоточены на нейропротекции, обеспечивающей поддержание метаболизма ткани мозга на уровне достаточном для защиты ее от структурных повреждений [7a].

В повседневной клинической практике решение задач реперфузии и нейропротекции тесно связано друг с другом и ведется параллельно. Однако если восстановление церебрального кровотока сопряжено с определенным временным интервалом и часто ограничивается 3-6 часами развития ишемического инсульта, то нейропротекция не имеет столь жесткого ограничения [3,7]. В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием. Однако, несмотря на очевидную целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксии и ишемии мозга и многочисленные экспериментальные доказательства ее эффективности, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, также не вполне определены сроки и схемы их применения [3, 4-7].

С этой точки зрения безусловный интерес представляет Милдронат, структурный аналог гамма-бутиробетона (предшественника карнитина), синтезированный в 1972 г. российскими и латвийскими исследователями и выпускаемый латвийской фирмой Гриндекс. В России Милдронат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению в 1997 г. (решение Минздрава Российской Федерации от 12.11.97, регистрационное удостоверение П-8-242-N 009194).

Милдронат (3- (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетона гидроксилазы. В основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина и снижение карнитинзависимого окисления жирных кислот. Наряду с этим, с одной стороны, ограничивается транспорт в клетки активированных форм жирных кислот, а с другой — задерживается их внутриклеточное накопление. В ответ на подобное изменение метаболических процессов предотвращается повреждение клеток, сохраняется возможность транспорта АТФ из митохондрий в места потребления и активизируется гликолиз, при котором для производства энергии используется химически связанный кислород. Тем самым, под действием Милдроната обеспечивается защита клеток в условиях ишемии.

Учитывая перспективность нейропротекции с помощью антиоксидантов в терапии нарушений мозгового кровообращения (НМК), в Научном центре неврологии РАМН было проведено исследование клинической эффективности препарата Милдронат у больных ишемическим инсультом с оценкой его влияния на динамику неврологических нарушений, состояние процессов ПОЛ и церебральную перфузию.

Методы исследования

В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 часов от момента появления неврологических симптомов. Основным сосудистым заболеванием у обследованных больных являлось сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии.

Диагностика ишемического инсульта и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, суточного мониторирования АД, офтальмологического исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, клинического и биохимического анализов крови (сахар, мочевина, липиды, билирубин) и исследования гемореологических показателей.

Диагноз артериальной гипертензии устанавли-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп больных по основным клиническим и томографическим признакам до начала лечения

Показатель	Группа милдроната (n=30)	Группа реополиглюкина (n=30)	Уровень значимости, использованный метод его расчета
Соотношение полов, жен/муж	16/14	15/15	p= 1,0 t- критерий Фишера
Возраст (годы), M + SD	59,6 ± 8,8	62,4 ± 9,3	p=0,53 тест Манна-Уитни
Длительность АГ (годы), M + SD	10,7 ± 8,0	15,0 ± 9,0	p=0,30 Дисперсионный анализ
Систолическое АД (мм рт.ст.), M + SD	144,5±20,7	155,1±17,0	p=0,10 Дисперсионный анализ
Диастолическое АД (мм рт.ст.), M + SD	87,1±10,5	94,2±11,4	p=0,30 Дисперсионный анализ
Пораженное полушарие большого мозга (правое/левое)	17/13	19/11	p=0,76 t- критерий Фишер
NIHSS	8 [6; 12]	8 [6; 10]	p= 0,11 тест Манна-Уитни
Индекс Бартел	40 [35; 45]	35 [40; 50]	p= 0,10 тест Манна-Уитни

вался на основе анамнестических данных, регистрации повышенных цифр АД (как при каузальных измерениях, так и при суточном мониторинговании АД), результатах нейроофтальмологического обследования, ЭхоКГ (гипертрофия левого желудочка). Основанием для диагностики атеросклероза служили данные ДС МАГ (атеросклеротические бляшки, уплотнение и утолщение интимы сонных артерий), ЭхоКГ (фиброз аорты, аортального кольца и аортальных клапанов), КТ мозга в ангиографическом режиме (кальциноз сосудов мозга), нейроофтальмологического обследования, рентгенологические признаки, наличие ИБС.

Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических нарушений у большинства больных, были: артериальная гипертензия (АГ) — у 28 больных (46,7%), атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией — у 23 (38,3%), атеросклероз — у 9 (15%).

Во всех наблюдениях в остром периоде инсульта выявлены инфаркты головного мозга супратенториальной локализации в бассейне артерий каротидной системы, соответствующие клинической симптоматике.

По патогенетическому подтипу больные с ишемическим инсультом распределились следующим образом: лакунарный инсульт — 28, кардиоэмболический инсульт — 12, атеротромботический инсульт — 12, гемодинамический инсульт — 8.

Определение степени выраженности неврологических нарушений проводилось по шкале Национального института здоровья (NIH) (при отсутствии неврологических нарушений общая оценка по данной шкале составляет 0 баллов; максимальная выраженность неврологических нару-

шений соответствует 36 баллам). На основании анализа неврологического статуса все больные, включенные в исследование, соответствовали группе средней степени тяжести.

Исследование клинической эффективности препарата Милдронат проводилось сравнительным методом. Группа активного лечения (Милдроната) составила 30 больных, контрольная группа (Реополиглюкина) — 30. Все больные получали базисную антиагрегантную, антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. Схема лечения была стандартизована. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии милдроната в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) или реополиглюкина по 400 мл. Затем милдронат назначался по 1000 мг (по 2 капсулы дважды в день) в течение 8 недель. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами.

Эффективность лечения определялась по результатам следующих исследований.

1. Клиническая эффективность лечения основывалась на оценке неврологического статуса при поступлении, на 21 сутки и спустя 11 недель от начала лечения (по шкале инсульта Национального института здоровья США — NIHSS, норма — 0 баллов; модифицированной шкале Рэнкина, норма — 0 баллов; индексу Бартел, норма — 100 баллов) и оценке эффекта лечения исследователем по 5-ступенчатой шкале спустя 14 дней и 3 месяца от начала лечения: 0 — ухудшение, 1 — без динамики, 2 — удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 — хорошо (заметное улучшение), 4 — отлично (исчезновение симптомов).

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до (1-2 сутки) и после (14 сутки) курса внутривенных инфузий

Признак	Группа милдроната (n=30)			Группа реополиглюкина (n=30)		
	1-2 сутки	21 сутки	p (W)	1-2 сутки	21 сутки	p (W)
NIHSS	8 [6; 12]	5 [3; 7]	<0,001	8 [6; 10]	8 [6; 13]	0,005
Индекс Бартел	40 [35; 45]	90 [80; 100]	<0,001	35 [40; 50]	45 [40; 70]	0,005
Модифицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	3 [3; 3]	<0,001	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,109

2. Состояние процессов ПОЛ оценивали по ряду информативных кинетических параметров Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) суммарной фракции липопroteинов (ЛП) низкой и очень низкой плотности сыворотки крови. Кровь у пациентов брали из локтевой вены утром натощак. К полученной сыворотке добавляли 2 мл 0.28% раствора $CaCl_2$ и 40 мкл 1% раствора гепарина. Выделяли суммарную фракцию липопroteидов (ЛП) низкой и очень низкой плотности. Для инициации хемилюминесценции (ХЛ) в пробу вводили $FeSO_4$ (в конечной концентрации 2.5 мМ) и регистрировали следующие кинетические параметры ХЛ: амплитуду быстрой кратковременной вспышки ХЛ (h, мВ), которая выявляется после добавления в пробу $FeSO_4$ и длится несколько секунд (она пропорциональна исходному содержанию преобразованных продуктов ПОЛ); максимальную интенсивность хемилюминесценции (H, мВ), которая нарастает постепенно, затем выходит на максимум и через некоторое время начинает снижаться (ее величина отражает максимально возможную интенсивность ПОЛ); период времени (τ , сек.) между быстрой вспышкой и началом максимального развития ХЛ, длительность которого зависит от соотношения про- и антиоксидантов в анализируемом образце. Измерения Fe^{2+} -индуцированной ХЛ проводили на приборе «Luminometer-1251», LKB, Швеция.

3. Нейропсихологическое исследование при отсутствии речевых нарушений (n=38) включало:

1) Общую оценку динамики психической деятельности с регистрацией:

- времени запоминания 10 слов;
- времени выполнения серийного счета «100-7».

2) Исследование слухо-речевой памяти:

- Запоминание 10 слов после 5-кратного повторения с последующими двумя отсроченными воспроизведениями;
- Воспроизведение числовых рядов в прямом (кратковременная память) и обратном (оперативная память) порядках.

3) Исследование интеллектуальной деятельности: выполнение серийных счетных операций «100-7» с оценкой времени выполнения теста и количества ошибок.

4) Исследование внимания: поиск чисел по таблицам Шульте с оценкой времени выполнения задания.

4. Исследование церебральной перфузии проводилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на аппарате Starcam 3200i (GE Medical Systems, США). В качестве радиофармпрепарата внутривенно вводился церетек («Ceretek», Nyscomed Amersham, UK), меченый in vitro $Tc99^m$ -пертехнетатом в дозе 740 МБк.

Помимо визуального изучения полученные результаты были обработаны с помощью программы «CORTIQAL», которая предоставляет возможность полуколичественной оценки церебральной перфузии корковых и подлежащих субкортикальных отделов в 8 различных сегментах головного мозга, отдельно в правом и левом полушарии: передне-лобном, средне-лобном, задне-лобном, теменном, височно-теменном, височно-затылочном, височном, а также в проекции сильвиевой щели (перисильвиеарном). В качестве референтной зоны был определен мозжечок в связи с относительной стабильностью его гемодинамики. Для статистической обработки использован показатель относительной корковой перфузии (ОКП), отражающий отношение показателя перфузии в заданном сегменте полушария большого мозга к показателю перфузии в мозжечке, принимаемой за 100%.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s), не имевшие нормального распределения – медианами (Me) и квартилями [Q_1 ; Q_3]. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона (W) и дисперсионного анализа Фридмана (ANOVA). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$.

Таблица 3

Динамика параметров ПОЛ у больных ишемическим инсультом (параметры Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови, M±SD)

Группа лечения	Параметры Fe ²⁺ -индуцированной хемилюминесценции					
	h (мВ)		τ (с)		H (мВ)	
	1-2 сутки	21 сутки	1-2 сутки	21 сутки	1-2 сутки	21 сутки
Группа милдроната (n=30)	108,4±12,6	77,6±16,6 #	56,8±17,7 **	105,8±20,6 ## °	1136±253	1151±277
Группа реополиглюкина (n=30)	93,9±10,2	92,4±9,6	54,9±18,8 **	52,8 ± 20,9 **	1129±198	1229±216
Норма (n=20)	98,8±10,3		85,2 ±14,3		789±38	

Примечание: # – p < 0,05, ## – p = 0,0008 – статистически значимые различия до и после лечения; ° – p = 0,0002 – статистически значимые различия с контрольной группой; * p = 0,004, ** p = 0,000 – статистически значимые различия с нормой.

Результаты и обсуждение

Анализ исходной сопоставимости групп до начала лечения

В исследование были включены 60 больных (29 мужчин и 31 женщины), соответствующих критериям включения в исследование, из них в группу милдроната включено 30 пациентов, в группу реополиглюкина – 30.

Сформированные группы являлись сопоставимыми по всем основным клиническим и томографическим признакам (табл. 1), способным повлиять на эффективность лечения.

Переносимость лечения

У 8 больных на фоне лечения милдронатом были зафиксированы побочные явления в виде повышения артериального давления (АД) в пределах 15% от исходного уровня и усиления выраженности шума в голове. Однако дополнительное назначение антигипертензивных средств позволило не прерывать лечения и не уменьшать дозы препарата. Повторных НМК на фоне лечения милдронатом не наблюдалось, ухудшения коронарного кровообращения отмечено также не было.

Контроль за АД показал, что на фоне лечения реополиглюкином его уровень оставался стабильным, однако у 10 больных отмечалась тенденция к повышению систолического АД на 15% по сравнению с исходным. Спустя 1-3 сутки на фоне лечения антигипертензивными препаратами АД возвращалось к исходным цифрам.

Эффективность лечения

В группе больных, получавших милдронат, спустя 20 дней от начала лечения улучшение общего состояния наступило у 87% больных. При оценке эффекта лечения исследователем у 24 из 30 больных также отмечен положительный эффект: у 11 больных хороший и у 13 – удовлетворительный. У 24 больных улучшение касалось, главным образом, двигательных расстройств и выражалось в уменьшении степени пареза, увеличении объема движений, причем у больных с умеренными гемипарезами это касалось движений в ноге, что позволяло им начинать ходить; в руке также увеличивались движения в крупных суставах. У больных с изначально легкими двигательными нарушениями на фоне лечения наблюдался регресс пареза, прежде всего в руке.

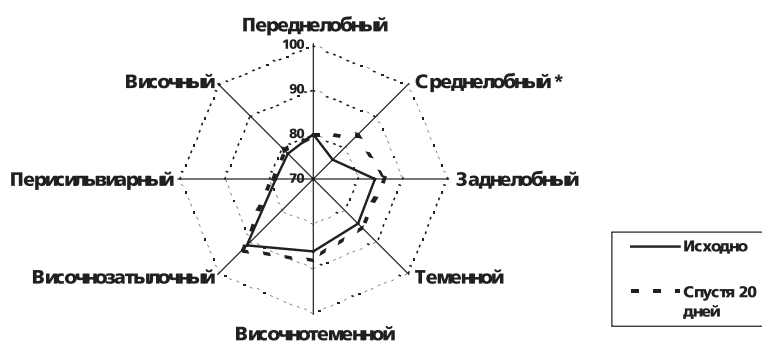


Рис. 1. Динамика церебральной перфузии у больных с ИИ на фоне терапии милдронатом. На диаграмме представлены показатели церебральной перфузии сегментов поражённого полушария большого мозга в % по отношению к мозжечку.

Таблица 4

Динамика темпа психических процессов

Признаки (сек)	Сроки лечения	Милдронат (n=20)	Реополиглюкин (n=18)
Время запоминания 10 слов	1-2 сутки	184± 32	176±34
	Спустя 11 нед.	154 ± 39*	180±46
Время выполнения серийного счёта «100-7»	1-2 сутки	69 ± 47	68±19
	Спустя 11 нед.	56 ± 28 *	66±20

Примечание: * $p < 0,05$, p – статистическая значимость различия времени выполнения тестов до и после лечения в соответствующих группах.

Исследуемые группы пациентов спустя 20 дней после начала инфузий оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS ($p=0,004$), по индексу Бартел ($p=0,001$) и модифицированной шкале Рэнкина ($p=0,002$) (табл. 2). Результаты свидетельствуют о меньшей степени неврологических нарушений и инвалидизации в группе милдроната к концу курса его внутривенного капельного введения.

При анализе динамики в группах установлено статистически значимое (по критерию Вилкоксона) изменение суммы баллов NIHSS и индекса Бартел в обеих группах больных. Балл модифицированной шкалы Рэнкина статистически значимо уменьшился только в группе милдроната.

Оценка степени уменьшения выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS спустя 11 недель терапии милдронатом выявила:

- полное восстановление неврологических функций у 6 больных (20%);
- значительное улучшение (неврологические нарушения уменьшились на 6 баллов по сравнению с таковым до начала терапии) у 11 больных (36,7%);
- незначительное улучшение (неврологические нарушения уменьшились на 3 балла по сравнению с исходными до начала лечения)

у 7 больных (23,3%).

Как видно из полученных результатов, улучшение двигательных функций отмечалось у большинства больных.

У больных без корковых нарушений повышалась общая активность, уменьшалась замедленность реакций, увеличивались темп выполнения заданий и переключаемость, улучшалась память, уменьшалась лабильность эмоционально-волевой сферы.

Влияние милдроната на восстановление корковых функций не было столь велико. Больные с речевыми нарушениями в результате проведенного курса лечения становились более собранными; у них улучшалась память, концентрация внимания, ускорялся подбор слов, понимание чужой речи при сенсорной афазии. Повышение активности больных на логопедических занятиях увеличивали эффективность этих занятий. Что же касается формы речевых нарушений, то на фоне проводимого лечения милдронатом лучшие результаты отмечались при дизартрии, моторной и амnestической афазии. Наименьший эффект наблюдался при сенсорной и смешанной афазии.

В группе больных, получавших реополиглюкин, положительный клинический эффект был



Рис. 2. Динамика мозговой перфузии у больной Т. до и после лечения милдронатом. В правом полушарии обширная зона гипоперфузии соответствует ишемическому очагу вследствие кардиогенной эмболии. После лечения милдронатом отмечено уменьшение степени церебральной гипоперфузии в лобных, теменном и височном сегментах.

Таблица 5

Динамика кратковременной и оперативной памяти

Признаки	Количество воспроизведённых цифр (M±SD, Med)			
	Милдронат (n=20)		Реополиглюкин (n=18)	
	1-2 сутки	Спустя 11 недель	1-2 сутки	Спустя 11 недель
Кратковременная память	5,0±0,8	5,4±0,8	4,8±1,5	5,0±1,1
Оперативная память	3,5±0,9	4,6±0,8 *	3,4±0,8	3,5±0,7

Примечание: * $p < 0,05$, p – статистическая значимость различий в группах до и после лечения.

получен у 10 больных, т. е. в 30% случаев, но только у 5 он был оценен как хороший (неврологические нарушения уменьшились на 5 баллов по сравнению с таковым до начала терапии), а у 3 больных – как удовлетворительный (неврологические нарушения уменьшились на 3 балла по сравнению с исходными до начала лечения). Заметного влияния реополиглюкина на восстановление нарушений двигательных и речевых функций отмечено не было.

Результаты исследования ПОЛ показали, что у обследованных больных обеих групп до начала лечения средние величины показателей, отражающих уровень гидроперекисей липидов (h) и максимальную способность липидов к перекисному окислению (H), статистически значимо отличались от нормальных значений. Этот процесс сопровождался значительным снижением устойчивости липопротеиновых структур к окислению (τ), что свидетельствует о недостаточной эффективности антиоксидантной защиты вследствие истощения эндогенных антиоксидантов (табл. 3).

Полученные данные явились теоретическим обоснованием целесообразности назначения милдроната, действие которого направлено на коррекцию выявленных изменений.

Спустя 20 дней после начала внутривенных капельных введений милдроната произошло статистически значимое снижение уровня гидроперекисей, что свидетельствует о снижении способности липопротеиновых структур к окислению (табл. 3) с одновременным увеличением длительности латентного периода ХЛ (τ), отражающим окислительную резистентность липопротеинов. На основании этих данных можно заключить, что у больных с ишемическими инсультами антиоксидантная активность милдроната заключается, в основном, в повышении активности эндогенных антиоксидантов и снижении способности липопротеиновых структур к окислению, что связано с его способностью ингибировать свободнорадикальное окисление липидов. В группе пациентов, получавших реополиглюкин, статистически значимых изменений показателей ПОЛ отмечено не было.

Исследование церебральной перфузии методом ОФЭКТ до и после проведения курса внутривенных инфузий было проведено 47 больным. Из них 24 больных получали милдронат и 23 – реополиглюкин. Анализ показателей мозговой перфузии проводили с учётом данных МРТ головного мозга. Состояние отчетливого относительного снижения перфузии регистрировали, если относительный коэффициент перфузии был ниже 85%, а коэффициент абсолютной гипоперфузии – ниже 80%.

Исходные данные ОФЭКТ характеризовались выраженной локальной гипоперфузией, соответствующей ишемическим очагам повреждения по данным МРТ, со снижением ОКП в зоне ишемического очага на 20% и более, в то время как в интактном полушарии большого мозга отмечались достаточно высокие показатели мозгового кровотока. У больных с малыми глубинными инфарктами выявлялись зоны умеренной гипоперфузии.

После курса лечения существенных изменений усреднённых показателей ОКП не было зафиксировано ни в одной из групп лечения. У больных с малыми глубинными (лакунарными) инфарктами при обеих схемах лечения наблюдались как положительные, так и отрицательные гемоперфузионные эффекты, хотя визуально при лечении милдронатом у большинства больных отмечалось диффузное усиление перфузии в регионах гипоперфузии. Изменение перфузионных показателей как в лучшую, так и в худшую сторону чаще всего наблюдалась в лобных и височных сегментах, что позволяет говорить об относительной нестабильности и динамичности кровотока в этих отделах мозга. Данную закономерность можно объяснить тем, что территория лобных сегментов соответствует зоне белого вещества, которая является зоной смежного кровоснабжения между ветвями преимущественно поражаемых при АГ корково-медуллярных артерий, отходящих от артерий поверхности мозга и от хореоидальных артерий, и поэтому наиболее чувствительна к изменениям мозгового кровотока.

При анализе данных ОФЭКТ у больных с инфарктами мозга средних и больших размеров получены более чёткие изменения: после курса

лечения милдронатом увеличилась средне-полушарная относительная корковая перфузия в поражённом полушарии. Статистически значимое повышение средних показателей ОКП на 7% произошло в средне-лобном сегменте поражённого полушария большого мозга (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы (рис. 2).

Таким образом, на фоне лечения милдронатом у пациентов с инфарктами мозга супратенториальной локализации вследствие кардиогенной эмболии наблюдается улучшение гемоперфузионных показателей в поражённом полушарии. Данный факт может свидетельствовать о возможной зависимости церебральной гемоперфузии от состояния метаболизма нервной ткани при отсутствии изменений мелких интрацеребральных и магистральных артерий мозга и системной гемодинамики [11,12].

У больных без речевых нарушений до начала лечения выявлялись те или иные нарушения когнитивных функций, из которых ведущими были нарушения зрительной памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Спустя 11 недель в результате терапии милдронатом улучшилась общая динамика психической деятельности, что выражалось в виде укорочения времени запоминания 10 слов (табл. 4).

Исследование интеллектуальной деятельности выявило у больных, получавших лечение милдронатом, статистически значимое укорочение времени выполнения серийного счета «100-7» (табл. 4). Кроме того, отмечена тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок.

Улучшение кратковременной памяти (воспроизведение числовых рядов в прямом порядке) после лечения милдронатом не было статистически значимым (табл. 5). Улучшение же оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке), где значительно возрастает роль процессов внимания, было статистически значимым после курса лечения.

При исследовании слухо-речевой памяти путём запоминания 10 слов после 5 повторов и внимания при помощи поиска чисел по таблицам Шульте существенной динамики показателей не получено.

В результате лечения реополиглюкином темп психической деятельности, кратковременная и оперативная память не изменялись.

Таким образом, результаты нейропсихологического исследования дают основание предположить, что антиоксидантная терапия милдронатом оказы-

вает положительное влияние на протекание психических процессов у больных ишемическим инсультом. При этом следует отметить, что милдронат оказывал влияние на темп, или “скоростные характеристики” психической деятельности в виде укорочения времени серийного счёта, а также на процессы, связанные с интеллектуальной деятельностью (проба с вычитанием “100-7”), вниманием (запоминание ряда цифр в обратном порядке).

Заключение

Милдронат в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора) в/в капельно в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития, уменьшая ее.

Биохимической основой терапевтического действия милдроната является его антиоксидантная активность: милдронат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

Методом ОФЭКТ у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития на фоне лечения милдронатом установлено повышение церебральной перфузии в зонах её изначального снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным МРТ. Наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы.

Парентеральный прием милдроната в суточной дозе 1000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует повышению общей активности, внимания; у больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память. Эти функции восстанавливаются, очевидно, в связи с общим улучшением нейродинамического фона. Меньшей динамикой в этот период подвергаются очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касается двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии. Данные нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении когнитивных функций, а именно оперативной памяти и внимания.

Таким образом, результаты нашей работы открывают перспективу применения милдроната в качестве нейропротектора при нарушениях мозгового кровообращения.

Литература

1. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга // Неврологический журнал. — 2002; 4: 42 — 50
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001; 7 (4): 21 — 28.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга, 2001. — Москва, Медицина, 328 с.
4. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Фёдорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. //Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1991; 7: 79-81.
5. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. //Ж. неврологии и психиатрии. — 2000; 100 (10): 34 — 38.
6. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантное действие милдроната и L- карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. //Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003; 60 (3): 32-35.
7. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта //Атмосфера. — 2004; 3: 4-7.
- 7a. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-and diffusion-weighted MRI.//Neurol.1998; 51: 418-426.
8. Baron J., von Kummer R., del Zoppo. Treatment of acute ischemic stroke: challenging the concept of a rapid and universal time window //Stroke. — 1995. — Vol. 26, № 12. — P. 2219-2221.
9. Clarke P.G.H. Developmental cell death, morphological diversity, and multiple mechanisms //Anat. Embryol. — 1990. — V. 181. — P. 195 — 213
10. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press, 1999.
11. Martin L.J., Alabdulla N.A., Bramberink A.M., et al. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis //Brain Res. Bull. — 1998. — V. 46. — P. 281 — 309.
12. Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and antihypertensive treatment //Cardiovasc Drugs Ther — 1991; 4 (6): 1217-1221.

Поступила 12/08 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 490-24-06

[Максимова М.Ю. (*контактное лицо) — д.м.н., ст.науч.сотр., Кистенев Б.А. — вед.науч.сотр., Домашенко М.А. — науч.сотр. Федорова Т.Н. — науч.сотр., Шарыпова Т.Н. — науч.сотр.].

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Небиеридзе Д.В. *, Кулиева Р.Г., Саргсян В.Д., Винницкая Н.Л.
ФГУ ГНИЦПМ Росмедтехнологии, Москва

Резюме

В публикации представлен современный взгляд на применение бета-блокаторов в клинической практике. Класс бета-блокаторов представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Появляющаяся в последнее время критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос — о каких бета-блокаторах идет речь. Действительно, ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, оказывают негативные воздействия, и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы. Особенно проблема метаболических эффектов актуальна для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа. Вместе с тем, современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными свойствами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, СД.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, бета-адреноблокаторы, актуальность применения.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях более 40 лет. Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ, от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Дополнительной нишей применения БАБ стало в последние годы их использование при ХСН, поскольку была убедительно доказана их способность снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. Целесообразность использования БАБ при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также при нарушениях ритма нашло отражение в соответствующих российских рекомендациях [1,2,3]. Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

Наряду с диуретиками, БАБ были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х годов мета-анализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14-16%, а инсультов — на 42% (4). Кроме того, в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in hypertensives) было установлено, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет приводило к достоверно более выра-

женному снижению общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ИБС и инсульта, чем лечение диуретиками [5].

Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в реальной практике они назначаются не так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, эти препараты назначаются лишь 58% больных, причем только 11% последних получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением развития побочных эффектов — брадикардии, бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. В последние годы в качестве аргументов, ограничивающих применение БАБ, приводят отрицательные метаболические эффекты, характерные для данного класса. Особенно это актуально для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ, достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7,8]. Однако, пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ — такие, как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель, атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%,

в то время как иАПФ трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через β_2 рецепторы [10,11]. Однако селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при использовании высоких доз.

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень ТГ и снижая уровень ХС ЛПВП [12, 13].

Отрицательное влияние БАБ, в основном неселективных, на толерантность к глюкозе и липидный профиль ограничивает их применение при СД. Кроме того, многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и β_2 рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Опасения по поводу использования бета-блокаторов при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) [14,15,16]. Более того, в опубликованном в 2007 году мета-анализе 22 исследований, которые включали более 160 000 пациентов, было установлено, что применение бета-блокаторов и диуретиков ассоциируется с более высоким развитием СД, чем плацебо. Этим же мета-анализом было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют иАПФ и АРА [17]. Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых бета-блокаторов (в основном атенолола) и диуретиков настоящее время используется некоторыми учеными для ограничения их применения в клинической практике. Например, ряд авторов предлагают вообще изъять БАБ из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для вторичной профилактики [18]. Дальше всех в этом отношении зашли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ, выпущенных в 2006 году, где советуют использовать БАБ для лечения АГ в качестве средств четвертой линии [19]. Относительно применения БАБ и диуретиков в клинической практике практическому врачу необходимо занять взвешенную позицию, изложенную в последних Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 года

[20]. В этом документе сказано, что отрицательные метаболические эффекты в меньшей степени распространяются на суперселективные БАБ. К числу таких бета-блокаторов относят, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол. В связи с этим, применение указанных БАБ возможно даже у пациентов с метаболическими нарушениями и СД.

Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата — Конкор®). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), которое показало, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия [21].

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН (III или IV функционального класса, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), значительно снижало общую смертность больных: она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности СН и ее этиологии [22]. Что же касается метаболических эффектов Конкора, то, как свидетельствуют многие исследования, этот препарат как минимум метаболически нейтрален и не оказывает влияния на липидный и углеводный профиль [23,24]. Более того, в сравнительном рандомизированном исследовании у 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликозилированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ [25].

Чем же можно объяснить различия в метаболических эффектах селективных и неселективных БАБ? Неселективные БАБ, по определению, вызывают периферическую вазоконстрикцию, снижение кровотока в мышцах и ухудшение микроциркуляции. Снижение кровотока в мышцах, в свою очередь, приводит к неадекватной утилизации глюкозы, развитию инсулинорезистентности и связанному с ней ухудшению липидного профиля. Селективные же БАБ, по крайней мере, на ухудшают кровоток в мышцах и должны быть как минимум метаболически нейтральными. Более того, данные собственного исследования свидетельствуют об улучшении микроциркуляции на фоне применения Конкора у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в которой изучали микроциркуляторные эффекты Конкора (5-10 мг). Исследование

микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 НПО "Лазма", Россия. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Доплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты [26].

Важнейшими показателями оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венозном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запуске артериального звена микроциркуляции (МЦ), либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т. е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.), РКК рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному, выраженному в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции.

В группе пациентов со спастическим типом МЦ (14 чел.) после терапии Конкором отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения составил $3,6 \pm 0,3$, после лечения — $6,8 \pm 0,8$ перф.ед, $p < 0,05$. Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ($p < 0,001$). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ (8 чел.) на фоне приема Конкора отмечалось снижение ПМ от $7,6 \pm 1,1$ перф. ед. до $4,2 \pm 0,6$ перф.ед. $p < 0,05$. В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ($p < 0,001$). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериальном звене МЦР. Таким образом, применение Конкора в целом привело к улучшению в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Поэтому, улучшая микроциркуляцию, Конкор приводит, по крайней мере, к нейтральным метаболическим эффектам, и его назначение оправдано не только в ситуациях, связанных с АГ, ИБС и ХСН, но и у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Недавно на российском рынке появилась фиксированная комбинация бисопролола и очень малых доз гидрохлортиазида (6,25 мг) — Лодоз. При этом, бисопролол присутствует в данной комбинации в различных дозах (2,5, 5 и 10 мг). Учитывая присутствие в нем высокоселективного бисопролола и малых доз диуретика, можно не опасаться за отрицательные метаболические эффекты и рассчитывать на эффективное снижение АД в различных группах пациентов, включая больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Заключение

Современную кардиологическую практику невозможно представить без бета-блокаторов. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется во многих клинических ситуациях — АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Появляющаяся в последнее время критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача. Последний всегда должен задаваться вопросом — о каких бета-блокаторах идет речь? Ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, в самом деле обладает отрицательными эффектами и не во всех клинических ситуациях могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные бета-блокаторы (к которым, безусловно, относится Конкор) не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Таким образом, появление суперселективных бета-блокаторов значительно расширило границы их применения и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (3) ч.1, 2004 стр. 105-120.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии// Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность 2006, 8, №2. стр 1-35
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure — an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context//Lancet 1990, 335: 827-838.
5. Wikstrand J, Wårnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study// Hypertension 1991; 17: 570-88.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice// JACC 1995; 25: 1327-32.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors// Diabetes Care 1991, 14 (suppl 4):39-47.
8. Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism// Diabetes Care 1991, 14:203-209.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril//J.Hum. Hypertens 2000; 14: 175-180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance// Hypertension 1985; 7:1008-1016.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report.//Arch Int. Med 1987, 147:830-842.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF: Metabolic consequences of treating hypertension// Am J Hypertens 1991; 4:494-502
13. Weidmann P, Feffier C, Saxenhofer H, et al: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs// Drugs 1988, 35 (suppl 6):118-134.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial// JAMA December 3, 2003; №21 (Vol 290):2805-16.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic// JAMA 2002; 288:2981-97.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol// Lancet 2002; 359:995-1003.
17. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis// Lancet 2007; 369: 210-207.
18. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? //Lancet. - 2005, 366; 1510-1512.
19. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE. /BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CGO34.GL
20. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, №6. Приложение.
21. von Arnim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine// JACC 1995; 25: 231-8.
22. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial// Lancet 1999; 353: 9-13.
23. Fritts G. And Weiner L. Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension// J.Cardiovasc.Pharmacol., 1987, 32;77
24. Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and hemoglobin A in non-insulin — dependent diabetics // Cardiovasc.Pharmacol., 1986. 8 (Suppl.11); 110.
25. Wang B, Song WH, Liu GZ; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus// Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005 Jul;44(7):503-5. Chinese.
26. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови/ Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. Медицина. 2005.

Abstract

The paper presents modern views on beta-blocker therapy in clinical practice. The beta-blocker group is heterogeneous in terms of clinical usage.

The recent critical comments by some researchers on beta-blocker therapy should not misguide the practitioners, who always need to ask themselves the key question: what specific beta-blockers are discussed. In fact, some beta-blockers, especially non-selective ones, could demonstrate negative effects and are contraindicated in specific clinical situations. The problem of negative metabolic influences is particularly important for the patients with metabolic syndrome and Type 2 diabetes mellitus (DM-2). However, modern super-selective beta-blockers did not have these negative effects and could be widely used in clinical practice, even in patients with metabolic syndrome and DM-2.

Key words: Metabolic syndrome, Type 2 diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, importance of clinical use.

Поступила 25/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д.В. (*контактное лицо) — профессор, Кулиева Г.Р. — науч.сотр., Саргсян В.Д. — науч.сотр., Винницкая Н.Л. — науч. сотр.].

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Малыгина Н.А.^{1*}, Костомарова И.В.¹, Мелентьев И.А.², Мелентьев А.С.², Вершинин А.А.², Серова Л.Д.¹Российский геронтологический научно-клинический центр¹, Москва; Российский государственный медицинский университет², Москва

Резюме

На основании анализа полиморфизма генов липидного обмена — липопротеинлипазы (ЛПЛ); аполипопротеина E (apoE); и I/D — полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных ИБС разных возрастных групп, включая долгожителей, и с разными вариантами течения ишемической болезни сердца (стабильной стенокардией II-III функционального класса, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом) и в контрольной группе здоровых доноров выявлены молекулярно-генетические маркеры для первичной и вторичной профилактики ИБС.

Генотипы DD гена АПФ, H+/+ гена ЛПЛ и E3E4 увеличивают вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС и могут рассматриваться в качестве маркеров высокого риска [4, 6-8]. Наличие у пациента генотипа DD увеличивает вероятность развития повторных инфарктов миокарда (ИМ), жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности. Носительство генотипа DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями (повышенная враждебность и поведение типа А), которые являются психологическими факторами риска ИБС и predisполагают к позднему обращению за медицинской помощью [2, 9].

Аллель ε2 гена ApoE и аллель H гена ЛПЛ встречаются достоверно чаще у больных ИБС в возрасте старше 90 лет (долгожителей) по сравнению с более молодыми, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС [4].

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, прогноз, молекулярно-генетические маркеры, профилактика, старческий возраст.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти населения в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от этих заболеваний умирает около 12 млн. человек. И, хотя в последние годы смертность от ССЗ в экономически развитых странах значительно снизилась (в Финляндии, Англии, Дании — в 2-2,5 раза, в Японии и Франции — в 6-7 раз), она остается достаточно высокой [13].

В нашей стране в последние 30 лет отмечается эпидемический рост заболеваемости и высокая смертность от ССЗ: примерно 1 млн. 200 тыс. человек в год, что составляет около 55% общей смертности. Показатели смертности от ССЗ в России в 2-4 раза превышают таковые в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [3, 13].

Особое внимание исследователей уделяется такому заболеванию, как ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основным патофизиологическим механизмом ИБС является коронарная недостаточность — нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде.

Атеросклеротические поражения сосудов занимают главенствующее место среди патогенетических

механизмов ИБС [5, 11]. Важнейшими факторами риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. Дислипидемии в большинстве случаев развиваются во второй половине жизни и, по-видимому, обусловлены и погрешностями питания, и особенностями липидного обмена, который контролируется генами. Доказано, что коррекция липидного профиля больных стенокардией снижает смертность от сосудистых заболеваний на 30% [1]. В настоящее время стоит проблема первичной профилактики атеросклероза. В каком возрасте нужно начинать первичную профилактику и кому? Генотип человека не меняется в течение жизни и не подвержен влиянию модифицирующих факторов внешней среды, т. е. анализ ДНК позволяет выявить генетическую предрасположенность к нарушению липидного обмена задолго до проявления клинических признаков атеросклероза. К настоящему времени охарактеризовано несколько десятков генов — “виновников” ИБС и атеросклероза [31]. Это гены, кодирующие синтез белков, участвующих в транспорте и метаболизме липидов; контролирующие пролиферацию клеток гладкомышечной ткани кровеносных сосудов,

кардиомиоцитов, уровень артериального давления, воспаления и апоптоза и т. д.

Целью исследования явилось изучение связи полиморфизма генов атеросклероза у пациентов с разными клиническими формами ИБС и у долгожителей. Это дает возможность, с одной стороны, выявить генетические особенности наиболее тяжелых клинических проявлений ИБС — таких, как инфаркт миокарда, а с другой, выявить аллели, способствующие относительно благоприятному течению заболеваний у пациентов, достигших преклонного возраста (старше 90 лет).

Мы проанализировали распределение генотипов и аллелей функциональных полиморфизмов генов липидного обмена: HindIII полиморфизм гена липопротеинлипазы (ЛПЛ); NhaI полиморфизм гена аполипопротеина Е (апоЕ); TaqIB полиморфизм гена белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и I/D полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных ИБС разных возрастных групп, включая долгожителей, и с разными вариантами течения ишемической болезни сердца (стабильной стенокардией П-Ш функционального класса, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом) и в контрольной группе здоровых доноров. На основании проведенных исследований выявлены молекулярно-генетические маркеры для первичной и вторичной профилактики ИБС [4, 6-10].

Гены метаболизма липидов

Атерогенный фенотип (по определению ОМИМ) характеризуется повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (подкласс В) в плазме крови; повышенным уровнем липопротеинов, содержащих триглицериды, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), 3-х кратным повышением риска развития ИМ [31].

Основными аполипопротеинами плазмы крови являются апоА-I, А-II, А-IV, А-V, апоВ-48, В-100, апоС-I, С-II, С-III, апоЕ, апоD и апо (а). Показано, что нарушения в генах, кодирующих апо-белки, могут приводить к изменению липидного профиля в сторону атерогенности. Изучено влияние полиморфных вариантов генов апоА-I, А-IV, А-V, апоС-III и апоЕ, а также липопротеинлипазы и белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР) на развитие гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и других нарушений липидного обмена, показана их роль в детерминации риска ишемической болезни сердца [14-16, 19, 22-35]. Наиболее полно изучен полиморфизм гена апоЕ.

Ген аполипопротеина Е

Аполипопротеин Е является структурным компонентом нескольких видов липопротеинов. Он входит в состав атерогенных триглицерид-богатых липопротеинов (хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП) и в состав липопротеинов высокой плотности. Описано около 30

вариантов апоЕ. Три изоформы аполипопротеина Е наиболее распространены в популяции: Е2, Е3, Е4. Многочисленными исследованиями показано, что более часто встречающиеся изоформы Е3 и Е4 ассоциированы с более высоким уровнем холестерина в плазме крови, а Е2 — с более низким. Присутствие аллеля ε4 обуславливает повышенный риск ИБС, особенно инфаркта миокарда [26, 30, 33,34].

Интересен тот факт, что в восточных популяциях (Япония), где население характеризуется низким уровнем холестерина в плазме крови и где значительно ниже частота ИБС, частота аллеля ε4 примерно в два раза ниже, чем в Европе. Напротив, у аборигенов Австралии, где высока частота ИБС, частота аллеля ε4 в 2 раза выше, чем в Западной Европе [33].

Большую актуальность представляют данные, полученные при изучении ответа на проводимую липидснижающую терапию (диетотерапия, статины) у лиц с различными аллелями гена апоЕ. Выявлено, что носители аллеля ε2 гена плохо реагируют на диетотерапию — по-видимому, для этих больных показана медикаментозная коррекция липидного профиля. Напротив, при наличии аллеля ε4 в генотипе эффективность диетотерапии максимальна: отмечалось значительное снижение уровней триглицеридов и холестерина [30].

Таким образом, аллель ε4 гена апоЕ может служить маркером предрасположенности к ИБС.

Ген липопротеинлипазы

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) играет ключевую роль в метаболизме триглицерид-насыщенных липопротеинов, она гидролизует хиломикроны, ЛПОНП и ЛПНП, влияя, тем самым, на уровень ЛПВП в плазме крови. Дефекты ЛПЛ приводят к гипертриглицеридемии и гиперлипидемии, которые ассоциируют с ранним проявлением атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Описано более 60 мутаций гена ЛПЛ, приводящих к образованию слабоактивных вариантов фермента, и несколько полиморфных вариантов. Многочисленными исследованиями показана связь HindIII полиморфизма гена ЛПЛ аллеля Н⁺ и генотипа Н⁺Н⁺ со снижением уровня ЛПВП и гипертриглицеридемией. Показано, что носительство гомозиготного генотипа Н⁺Н⁺ увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов [14-16, 23,25].

Наши исследования показали, что генотип Н+Н+ гена ЛПЛ связан с более высокими уровнями общего холестерина и триглицеридов у больных стабильной стенокардией по сравнению с носителями других генотипов Н-Н- и Н+Н- [4,6,7,10]. Выявлена связь генотипа Н+Н+ с ИМ и продолжительностью жизни. У больных ИМ частота аллеля Н+ была выше, а частота Н- ниже, чем в контроле, увеличена частота генотипа Н+Н+ и снижена частота гетерозигот Н+Н-. Полученные данные позволяют считать генотип Н+/Н+ и аллель Н+

факторами риска, увеличивающими вероятность развития ИМ, а аллель Н- и Н+/Н- — признаками устойчивости [6,7]. Противоположная картина наблюдалась у долгожителей: частота аллеля Н+ была ниже, а частота аллеля Н- выше, чем в контроле; кроме того, увеличена частота гетерозигот Н+/Н- и снижена — гомозигот по сравнению с теоретически ожидаемой. По-видимому, это указывает на давление отбора, которое приводит к избирательной гибели гомозигот и увеличению численности гетерозигот, за счет повышения жизнеспособности лиц с генотипом Н+/Н-. Вероятно, гетерозиготный генотип по гену ЛПЛ дает некоторые адаптивные преимущества его носителю. Возможно, у людей с генотипом Н+/Н- оптимальный липидный обмен и, в связи с этим, снижено развитие атеросклероза, что позволяет им дожить до глубокой старости [6,16].

Ген белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР)

Белок — переносчик эфиров холестерина (СЕТР — cholesteryl ester transfer protein) участвует в метаболизме липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Он переносит эфиры холестерина к богатым триглицеридами липопротеинам. Активность СЕТР во многом влияет на уровень ХС ЛПВП и его способность обеспечивать эффективный обратный транспорт эфиров ХС из периферических тканей и сосудистой стенки. Ингибирование активности СЕТР ведет к повышению концентрации ХС ЛПВП, нормализации их транспортных свойств и, как следствие, к благоприятным сдвигам в липидном спектре плазмы.

Тақ IV полиморфизм гена СЕТР влияет на концентрацию СЕТР и ЛПВП. Есть данные о связи этих вариантов с ответом на терапию статинами: показано снижение уровня атерогенных липопротеинов у носителей генотипа В1В1, но не у носителей генотипа В2В2 [28,32].

При сравнении распределений генотипов и аллелей больных ИБС двух возрастных групп нами показано снижение в 2,5 раза частоты генотипа В1В1 гена СЕТР в группе долгожителей, по сравнению с больными более молодого возраста, и увеличение частоты генотипа В2В2. Генотип В2В2 гена СЕТР может рассматриваться в качестве маркера благоприятного течения ИБС и продолжительной жизни больных ИБС [4].

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Одним из основных патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего гипертонии, ИБС, атеросклероза является нарушение функции эндотелия. Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основные компоненты РААС — ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), сосудистый (АТ1) рецептор к ангиотензину II. РААС отвечает за регуляцию

тонуса кровеносных сосудов, поддержание водно-солевого гомеостаза, стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоцитов, т. е. РААС напрямую вовлечена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается клиническим опытом использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии [11,12].

Ген ангиотензинпревращающего фермента

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) гидролизует ангиотензин I в ангиотензин II — альдостерон-стимулирующий пептид, и в то же время он инактивирует брадикинин. Повышенный уровень АПФ через продукцию ангиотензина II и брадикинина способствует развитию атеросклероза, тромбоза и супрессирует эндогенную фибринолитическую функцию. Межиндивидуальные различия уровня фермента в плазме крови на 50% определяются инсерционно-делеционным полиморфизмом по Alu повтору в 16 интроне гена АПФ (I/D полиморфизм). У пациентов с делеционным генотипом DD уровень фермента в плазме крови примерно в два раза выше, чем у пациентов с генотипом II, а пациенты с генотипом ID имеют промежуточный уровень фермента [20,21].

Ассоциативные связи генотипов, как правило, популяционно-специфические и отражают историю развития популяции, разные влияния отбора и т. д. Следует отметить, что соотношения частот аллелей и генотипов гена АПФ в разных популяциях значительно различаются. Наиболее низкие частоты аллеля D и генотипа DD обнаружены на Востоке: в Японии и Китае, а наиболее высокие — в странах Западной Европы и США, что коррелирует с распространенностью ИБС и частотой встречаемости факторов риска этого заболевания, являющихся атрибутом урбанистического (по преимуществу, “американского”) образа жизни [33]. Однако, согласно данным ряда молекулярно-генетических исследований, повышение риска ИБС и вероятности ее неблагоприятного течения у носителей генотипа DD не опосредовано такими “классическими” факторами риска заболевания, как курение, избыточная масса тела, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия [20]. Поэтому, с точки зрения профилактического подхода, научный интерес представляют связи генетических и личностно-поведенческих особенностей, рассматриваемых в качестве психологических факторов риска ИБС. Осуществленный по гену АПФ генотипически дифференцированный анализ психологических характеристик больных ИБС показал, что носители генотипа DD достоверно чаще, чем носители генотипов ID и II, имели повышенный уровень общей враждебности (по Шкале враждебности Кука и Мэдди) и принадлежали к поведенческому “стресс-коронарному”

типу А (по сокращенному тесту Дженкинса). Сочетание повышенной враждебности, выражающейся в негативных отношениях и оценках применительно к окружающим людям и событиям, и признаков поведения типа А (склонность к соперничеству, амбициозность, нетерпеливость и напряженность) также выявлялось достоверно чаще у больных ИБС с генотипом DD [2]. Данное наблюдение может объяснять предрасположенность носителей генотипа DD к развитию ИБС даже при отсутствии у них общеизвестных биологических факторов риска. При этом наиболее часто носители генотипа DD, по нашим данным, встречаются в клинических группах больных с повторным и осложненным инфарктом миокарда, а у больных первичным инфарктом миокарда носительство генотипа DD ассоциировано с достоверно большей выраженностью эхокардиографических показателей постинфарктного ремоделирования и нарушения диастолической функции левого желудочка [2].

Изначально большая тяжесть соматического статуса больных с генотипом DD определяет особенности их психодинамики во время лечения в стационаре. По разнице показателей тестов Шкалы враждебности, Сокращенного многопрофильного опросника для исследования личности, Качества жизни и Уровня субъективного контроля на 3-5 и 20-25 сутки от госпитализации, было установлено, что носители генотипа DD отличались ухудшением, а носители генотипов ID и II — улучшением психосоциальной адаптации. Одной из важных причин обнаруженной разнонаправленности динамики психологического состояния больных инфарктом миокарда с различными генотипами гена АПФ может быть достоверно более поздняя госпитализация носителей генотипа DD, чем носителей генотипов ID и II. Удлинение сроков госпитализации (в часах) у больных с генотипом DD достоверно коррелирует с выраженностью (в баллах) поведенческого типа А и различных компонентов враждебности. Эти психологические факторы риска ИБС требуют целенаправленной коррекции (учитывая наибольшую предрасположенность носителей генотипа DD к развитию повторных ИМ и к поздним срокам госпитализации). Задержки с началом лечения не только исключают возможность своевременного использования адекватной терапии в острейшем периоде ИМ (в частности, применения тромболитиков), но и способствуют ухудшению психосоциальной адаптации у больных с гено-

типом DD гена АПФ к моменту их выписки из стационара [9].

На основании проведенных нами исследований, мы пришли к следующим выводам:

1. Генотипы DD гена АПФ, H⁺/H⁺ гена ЛПЛ и E3E4 увеличивают вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС и могут рассматриваться в качестве маркеров высокого риска [4, 6-8].

2. Наличие у пациента генотипа DD увеличивает вероятность развития повторных инфарктов миокарда (ИМ), жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности. Это позволяет считать генотип DD одним из факторов неблагоприятного течения ИБС [4-8].

3. При остром коронарном синдроме (ОКС) генотипы DD гена АПФ и H⁺/H⁺ гена ЛПЛ выступают как факторы риска преимущественно в возрасте до 65 лет. При этом вероятность летального события при ОКС у носителей DD генотипа с возрастом меняется незначительно, тогда как у носителей H⁺/H⁺ генотипа экспоненциально увеличивается [10].

4. Генотип DD гена АПФ ассоциирован с развитием крупноочагового КФК/КФК-МВ позитивного инфаркта миокарда. Вероятность развития мелкоочагового ИМ, равно как и нестабильной стенокардии, сопоставима с таковой у больных с ID и II генотипами гена АПФ [10].

5. Лечение артериальной гипертензии снижает риск возникновения ИМ у носителей DD в большей степени, чем у носителей ID генотипа гена АПФ. Напротив, у носителей II генотипа, имеющих исходно низкий риск развития ИМ, использование традиционных антигипертензивных средств менее эффективно [10].

6. Носительство генотипа DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями (повышенная враждебность и поведение типа А), которые являются психологическими факторами риска ИБС и predisполагают к позднему обращению за медицинской помощью [2,9].

7. Аллель ε2 гена АпоЕ и аллель H- гена ЛПЛ встречаются достоверно чаще у больных ИБС в возрасте старше 90 лет (долгожителей) по сравнению с более молодыми, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС [4].

8. Эффект протективного действия в отношении благоприятного течения ИБС и продолжительности жизни более выражен при сочетании генотипов с E2E3 + H⁺H⁻, E2E2 + H⁺H⁻, E3E3 + H-H- генов апоЕ и ЛПЛ [4].

Литература

1. Арутюнов Г.П. Статины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения// Клин. фармакол. и терапия. 2001. Т.3, №10:2-7.
2. Вершинин А.А., Мелентьев И.А., Малыгина Н.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца и постинфарктное ремоделирование у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. — М.: РГМУ. — 2006, №3 (50). С.9-15.
3. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Москва. 2002.
4. Костомарова И.В. Молекулярно-генетические маркеры особенностей течения ишемической болезни сердца и продолжительности жизни больных старших возрастных групп Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2002.
5. Кухарчук В. В. — Итоги XIV Международного конгресса по атеросклерозу // Кардиологический вестник, 2006, т.1, №2: 1-6.
6. Малыгина Н.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В. и др. Связь HindIII ДНК-полиморфизма гена липопротеинлипазы с продолжительностью жизни больных ишемической болезнью сердца

- пожилого и старческого возраста // Молекулярная биология, 2001, Т.35, №.5: 787-791.
7. Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Дерягин Г.В. и др. HindIII ДНК-полиморфизм гена липопротеин липазы у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Терапевтический архив, 2002, № 2, стр. 64-66.
 8. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С.и др. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста // Клиническая медицина, 2002, т. 80, №8: 25-29.
 9. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А. и др. Полиморфизм гена АПФ: аспекты клиники и психогенетики личностно-поведенческих факторов риска ИБС // Вестник РГМУ, 2006. №6 53. 7-13.
 10. Сайгигов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. 2007, С. 47.
 11. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз. 1992. Москва, с.178
 12. Шулуто Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: Гиппократ, 2001. С.382.
 13. The World Health Report 2003e. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. Available on-line at: <http://www.who.int/whr/2003/en/Annex2-en.pdf>.
 14. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphism with coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. 1999; 15; 33(4): 1013-1020.
 15. Atzmon G, Rincon M., Schechter C. B et al. Lipoprotein Genotype and Conserved Pathway for Exceptional Longevity in Humans.//PLOS biology. 2006, v.4: 1-18.
 16. Barzilai N, Atzmon G., Schechter C. et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity// JAMA. 2003; v. 290, 15: 2030-40.
 17. Bessenyei B, M. Marka, L. Urban, M. et al. Single nucleotide polymorphisms: aging and diseases. Review article // Biogerontology. 2004; 5: 291-303.
 18. Bladbjerg E.M., Andersen-Ranberg K., de Maat M.P. et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk // Thromb Haemost, 1999, v.82, №3:1100-5.
 19. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects // Circulation. 2005; 25; 111(3):278-87.
 20. Cambien F, Poirier O., Lecerf L. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction // Nature. 1992; 359: 641-644
 21. Chuang L.M., Chiu K.C., Chiang F.T., et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients with hypertension, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and coronary heart disease in Taiwan // Metabolism. 1997; oct 46(10): 1211-14.
 22. Dawber T.R. Incidence of coronary heart disease, stroke and peripheral arterial disease in the Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, M. A., Harvard University Press, 1980: 59-75.
 23. Gambino R., Scaglione L., Alemanno N., Pagano G., Cassader M. Human lipoprotein lipase HindIII polymorphism in young patients with myocardial infarction // Metabolism. 1999; 48(9): 1157-61
 24. De Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES. et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis // J Lipid Res. 2004; v. 45, (11): 1967-74.
 25. Humphries S.E., Nicaud V., Margalef J. et.al. The European Atherosclerosis Research Study (EARS) Lipoprotein lipase gene variation is association with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 526-34.
 26. Ilveskoski E., Perola M., Lehtimäki T. et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study // Circulation 1999;100(6):608-613.
 27. Klos K.L., Hamon S., Clark A.G., et al. APOA5 polymorphisms influence plasma triglycerides in young, healthy African Americans and whites of the CARDIA Study // J Lipid Res. 2005; Mar;46(3): 564-71. E
 28. Kuivenhoven J. A, Kastelein J.P. Polymorphism of the cholesteryl-ester transfer protein gene// N Engl J Med. 1998; 338: 1625-6.
 29. Lee W.J., Sheu W.H., Jeng C.Y. et al. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and insulin resistance in coronary heart disease // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). 2000; 63(7): 563-72.
 30. Lehtimäki T., Moilanen T., Solakivi T., et al. Cholesterol-rich diet induced changes in plasma lipids in relation to apolipoprotein E phenotype in healthy students// Ann Med. 1992;24:61-66.
 31. McKusick V. A. On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM)—2008.
 32. Ordoas J.M., Cupples L.A., Corella D. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein – TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 1323-44.
 33. Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F. et al. Genetic association with human longevity at the APOE and ACE loci // Nature Genetic. 1994; 6: 29-32.
 34. Tiret L., Knif P., Menzel H.-J. et.al. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS study//Arterioscler thromb 1994;14:1617-1624.
 35. Wilson P.W.F., William H.W., Castelli W.P. et al. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Study) // Am J Cardiol. 1987; 59: 1-94.

Abstract

The molecular and genetic markers for primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) were identified based on the analysis of lipid metabolism gene polymorphisms – lipoprotein lipase (LPL); apolipoprotein E (apoE); and I/D polymorphism of ACE in CHD patients from various age groups, including elderly individuals, and with various clinical variants of CHD (II-III Functional Class stable angina, unstable angina, myocardial infarction (MI), post-infarction cardiosclerosis), as well as in the control group of healthy volunteers.

ACE gene DD genotypes, LPL gene H+/+ genotypes, and E3E4 increased the MI risk in CHD patients and could be regarded as high-risk markers [4,6-8]. Genotype DD was associated with higher risk of recurrent MI, life-threatening MI complications, and severe heart failure. Moreover, DD genotype was linked to specific personality traits (hostility and Type A behavior), which act as psychological risk factors of CHD and explain delayed medical attendance [2,9].

ApoE gene ε2 allele and LPL gene H allele were observed significantly more often in CHD patients aged over 90 years, compared to younger individuals. Therefore, these alleles could be regarded as the markers of stable clinical CHD course [4].

Key words: Coronary heart disease, prognosis, molecular and genetic markers, prevention, elderly age.

Поступила 18/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

129226, Москва, ул.1-ая Леонова,16

Тел.: (499)187-29-96

[Малыгина Н.А. (*контактное лицо) – зав.лабораторией, Костомарова И.В. – ст.науч.сотр., Мелентьев И.А. – вед.науч.сотр., Мелентьев А.С. – науч.сотр., Вершинин А.А. – науч.сотр., Серова Л.Д. – науч.сотр.].

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Мартынюк Т.В.*, Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ФГУ РКНПК, Институт Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, Отдел системных гипертензий

Стандартная терапия больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) на протяжении целого ряда лет была представлена такими лекарственными препаратами, как антагонисты кальция, антикоагулянты, диуретики, инотропные средства. Однако их применение часто не позволяло предотвратить прогрессирование заболевания, продлить жизнь больных, существенно улучшить ее качество.

В последнее десятилетие наметился значительный прогресс в лечении больных с ЛАГ, связанный с современными представлениями о патофизиологии заболевания и ключевой роли в ней дисфункции эндотелия как причины ремоделирования мелких легочных артерий и артериол [1]. Эндотелиальные клетки (ЭК) продуцируют вазоактивные вещества и могут связывать, усиливать сигналы, действующие на сосудистый тонус, вызывать клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [2].

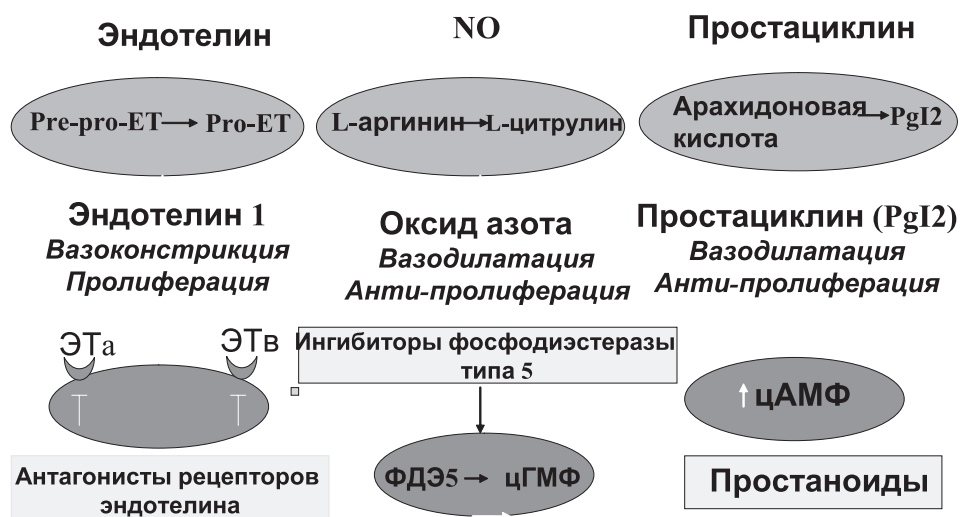
Как видно на рис. 1, при ЛАГ можно определить три патогенетических пути, а, значит, три потенциальные мишени для воздействия лекарственных препаратов: простацikliновый путь, на который воздействуют аналоги простацikliна — простаноиды;

оксид азота, синтез которого увеличивают ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и, наконец, блокада связывания эндотелина-1 (ЭТ-1) со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток с помощью антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) [3].

Важно подчеркнуть, что из перспективных классов препаратов в нашей стране для лечения больных с ЛАГ одобрен единственный представитель класса АРЭ — бозентан (Траклир, "Actelion", Швейцария). В то же время активно пополняется доказательная база по применению других АРЭ у больных с ЛАГ. Поэтому представляется целесообразным обобщить данные об эффективности АРЭ с точки зрения их сравнительного анализа.

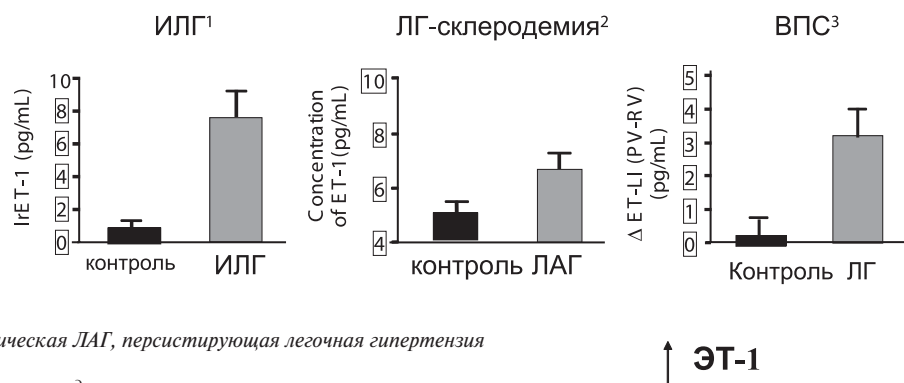
Семейство эндотелинов представлено тремя изопептидами, состоящими из 21 аминокислоты — ЭТ-1, эндотелина-2, эндотелина-3, среди которых только первый играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса. ЭТ-1 является наиболее мощным из известных в настоящее время вазоконстриктивных веществ [2].

В 1988 г. при изучении нуклеотидной последовательности ДНК препроэндотелина было показано, что синтез ЭТ-1 связан с необычным протеолитичес-



Адаптировано: M. Humbert et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36

Рис. 1. Основные мишени терапии.

¹Stewart DJ et al. *Ann Inter Med* 1991; 114:464-9.²Vancheeswaran R et al. *J Rheum* 1994; 21:1838-44.³Yoshiyoshi M et al. *Circulation* 1991; 84:2280-5.

- Идиопатическая ЛАГ, персистирующая легочная гипертензия
- ЛГ-СЗСТ
- Эйзенменгера синдром
- Митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность
- ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких
- Высокогорная легочная гипертензия, синдром апноэ во сне
- Легочная гипертензия после кардиохирургических вмешательств

Рис. 2. Уровни ЭТ-1 в плазме крови повышены при ЛАГ.

ким процессом. По химической структуре активный пептид ЭТ-1 сходен с высокотоксичным ядом змеи семейства *Atractaspis* сарафотоксином — эндогенным модулятором потенциал-зависимых натриевых каналов [4]. Кроме того, ЭТ-1 обладает широким спектром патологических эффектов, в частности, вызывает гипертрофию и гиперплазию различных клеток, пролиферацию фибробластов, избыточную продукцию внеклеточного матрикса, воспалительный процесс, продукцию вазоактивных веществ (простациклин, оксид азота (NO), факторов, активирующих тромбоциты [4].

На роль ЭТ-1 в патогенезе легочной гипертензии различной этиологии указывают значительно повышенные его уровни в плазме крови больных, в также его повышенная экспрессия в легочной ткани [2,5]. Повышенная продукция ЭТ-1 показана как у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ (ИЛАГ), так и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, врожденными пороками сердца (ВПС) и т. д. (рис. 2). При анализе соотношения уровней ЭТ-1 в крови, взятой из желудочков сердца у больных с ИЛАГ, был выявлен существенный градиент его концентрации по сравнению с контролем, что указывает на нарушенный клиренс и/или повышенную легочную продукцию ЭТ-1 [1,2].

Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А (ЭТА), которые локализируются на гладкомышечных клетках (ГМК) и типа В (ЭТВ), локализующимися на ГМК и эндотелиальных клетках [4]. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки. Активация ЭТВ-рецепторов эндотелиальных клеток способствует высвобождению вазодилатиру-

ющих медиаторов (NO, простациклин), антипролиферативному эффекту, повышению клиренса ЭТ-1 в легких [2].

Активация системы ЭТ-1 у больных с ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих оба типа рецепторов — ЭТА и ЭТВ — или исключительно ЭТА-рецепторы.

Бозентан — неселективный АРЭ, способный связываться с обоими типами рецепторов (ЭТА и ЭТВ). Этот первый препарат из класса АРЭ для приема внутрь дважды в день был одобрен для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [6]. В настоящее время бозентан рекомендован для лечения больных ЛГ с III ФК (функциональный класс) в соответствии с классификацией ВОЗ в Европе, США, Канаде и IV ФК в США, Канаде. В нашей стране с конца 2006г. бозентан рекомендован для лечения больных с ЛАГ для повышения переносимости физических нагрузок, замедления темпов прогрессирования заболевания.

В экспериментальных работах на биологических моделях ЛАГ, применение бозентана приводило к уменьшению общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), регрессу гипертрофии и сосудистой стенки и правого желудочка, уменьшению содержания коллагена в легочной ткани, уменьшению воспалительных реакций [7].

В табл.1 суммированы результаты ряда рандомизированных исследований по применению бозентана у больных ЛАГ различного генеза, которые доказали его способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс (ФК), гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также прогноз больных.

Таблица 1

Бозентан при ЛАГ: клинические исследования

Исследование	Кол-во пациентов	Дизайн	Результаты
Исследование 351	32	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 12 недельное, ИЛАГ + ЛАГ СЗСТ	6 МТХ + 76 метров, СИ +1,0 л/мин/м ² ОЛСС на 415 в сравнение с плацебо
BREATH-1	213	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, ИЛАГ + ЛАГ СЗСТ	6 МТХ + 44 м (p < 0,001), улучшение по ФК (ВОЗ), достоверное увеличение времени до клинического ухудшения
BREATH-2	33	+ Pgl ₂ Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, тяжелая ЛАГ	ОЛСС: 36% с бозентаном, 22% с плацебо (p = 0,076), положительная динамика показателей гемодинамики
BREATH-3	19	Открытое исследование у детей с ЛАГ	Сходная фармакокинетика, гемодинамические улучшения, зависимость дозы от веса
BREATH-4	16	Открытое 16-недельное, ЛАГ ассоциированная с ВИЧ	Значимое улучшение симптомов, 6 МТХ и гемодинамики
BREATH-5	54	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, ЛАГ синдром Эйзенменгера	6 МТХ + 53 метра, ОЛСС – 472 (p = 0,04)
BENEFIT	157	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недель, ХТЛГ	Достоверное улучшение ОЛСС (-24,1%), 6 МТХ – без изменений.
EARLY	185	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 6 мес, ЛАГ II ФК	Достоверное улучшение гемодинамики, дистанции 6 МТХ, увеличение времени до клинического ухудшения.

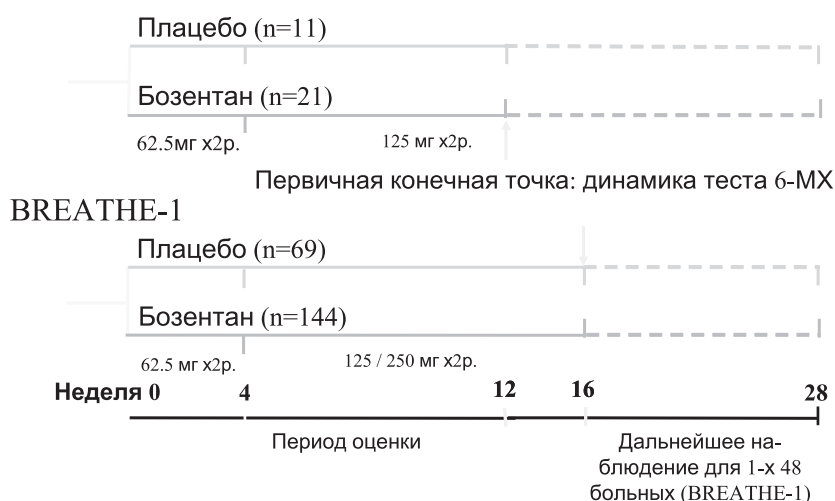
Важнейшими пилотными исследованиями по применению бозентана при ЛАГ были исследование 351 и BREATH-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy). Как видно на рис. 3, схемы рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований были подобными за исключением используемых дозировок препарата и длительности периода до оценки первичной конечной точки — динамики дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (6-МТХ). Следует отметить, что все больные с ЛАГ (ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией), включенные в исследование 351, имели III ФК (ВОЗ),

в то время как в исследовании BREATH-1 примерно 10% пациентов с ЛАГ имели IV ФК [6].

В исследовании 351 у больных с ЛАГ лечение бозентаном привело к значительному улучшению результатов 6-МТХ, увеличению дистанции, в среднем, на 71м к 12-й неделе. У больных, принимавших плацебо, отмечалось ухудшение по сравнению с исходным примерно на 6м. Таким образом, к 12 неделе лечения разница между двумя группами составила 77 метров (p=0.021).

В исследовании BREATH-1 к 16 неделе в объединенной группе пациентов, принимающих бозен-

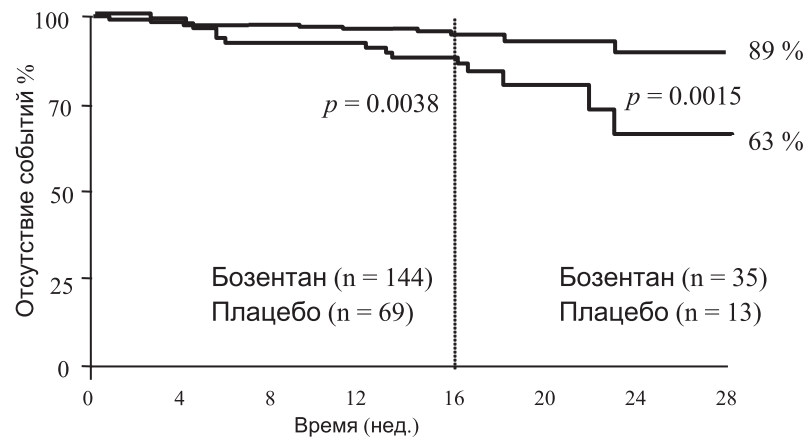
351 исследование



Channick et al. Lancet 2001;358:1119 Rubin et al. N Engl J Med 2002;346:896

Рис. 3. Два плацебо – контролируемых исследования с бозентаном при ЛАГ.

Время до клинического ухудшения (28 нед.)



Rubin et al. N Eng J Med 2002;346:896

Рис. 4. Бозентан замедляет прогрессирование болезни.

тан, дистанция с 6-МХ увеличилась на 36 м. С учетом отрицательной динамики в группе плацебо (-8м), средняя разница между группами лечения составила 44м ($p < 0.001$). Наибольший прирост в дистанции 6-МХ отмечался в группе больных, получавших бозентан в дозе 250 мг $\times$ 2р (+46м), однако при этом у 14% больных более чем в три раза повышался уровень трансаминаз. На фоне лечения бозентаном в дозе 125 мг $\times$ 2 раза подобная отрицательная динамика печеночных ферментов наблюдалась только у 4% больных.

Главным итогом исследований 351 и BREATHE-1 явилось то, что бозентан достоверно увеличивает дистанцию в 6-MTX у больных с ЛАГ. Вторичные конечные точки в этих исследованиях были разными, что позволило оценить воздействие препарата на целый ряд важнейших клинически значимых параметров. В обоих исследованиях бозентан вызывал достоверное снижение, по сравнению с плацебо, индекса по Боргу, отражающего степень выраженности одышки при проведении 6-МХ, а также функционального класса (ФК) (ВОЗ) [6].

Клиническое ухудшение определялось как наступление следующих событий: смерть, трансплантация легкого, предсердная септостомия, потребность в присоединении простаноидов, госпитализация по причине ухудшения, прекращение лечения в связи с утяжелением ЛАГ. В исследовании 351 к 12 неделе наблюдения ни у одного пациента в группе бозентана не наблюдалось клинического ухудшения. Анализ соотношения пациентов, не имевших клинического ухудшения (кривые Каплана-Майера), показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы бозентана (BREATHE-1) (рис. 4).

В исследовании 351 функциональное улучшение, по данным 6-МХ, у больных с ЛАГ подтверждалось

при оценке гемодинамических параметров. К 12 неделе лечения бозентан вызывал достоверное, по сравнению с исходным, снижение общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и давления в правом предсердии (ДПП), повышение сердечного индекса (СИ).

85 пациентов с ЛАГ (56 больных, получавших бозентан, и 29 — плацебо) принимали участие в подисследовании для оценки данных эхокардиографии (ЭхоКГ) исходно и через 16 недель лечения (BREATHE-1). По сравнению с группой плацебо у пациентов, принимавших бозентан, было выявлено значительное улучшение СИ (по данным доплерЭхоКГ), раннего диастолического наполнения левого желудочка, конечно-диастолической площади левого желудочка, отношения диастолических площадей правого и левого желудочков, индекса Tei . Лечение бозентаном приводило к улучшению систолической функции правого желудочка и раннего диастолического наполнения левого желудочка, уменьшению дилатации правого желудочка и увеличению размера левого желудочка. Положительная динамика показателей с доказанным прогностическим значением таких, как индекс Tei и наличие выпота в перикарде у больных с ЛАГ, подтверждает способность бозентана замедлять темпы прогрессирования заболевания [7].

Итак, в рандомизированных исследованиях 351 и BREATHE-1 было впервые показано, что у больных с ЛАГ бозентан способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению ФК (ВОЗ), гемодинамических и эхокардиографических параметров, а также времени до клинического ухудшения. Дополнительное открытое исследование

продемонстрировало, что эффективность бозентана сохраняется при многолетнем лечении, достоверно улучшается выживаемость больных с ЛАГ по сравнению с данными регистра Национальных Институтов здоровья (NIH) (США).

В исследовании BREATHE-2, посвященном изучению совместного применения бозентана и эпопростенола, у 33 больных с ЛАГ III-IV (ВОЗ) начинали терапию эпопростенолом 2 нг/кг/мин в течение 2 дней с титрованием дозы до терапевтической 14+2 нг/кг/мин. [8]. Через 2 дня пациентов рандомизировали для назначения траклира 62,5 мг × 2 раза ежедневно или плацебо в течение 4 недель. В дальнейшем в группе бозентана на протяжении 12 недель дозу увеличивали до 125 мг × 2 раза ежедневно. Первичной конечной точкой явилось процентное изменение ОЛСС. Кроме того, оценивалась динамика других гемодинамических параметров, результаты 6-MTX, ФК (ВОЗ), безопасность и переносимость терапии. У пациентов, получавших бозентан, отмечались более выраженные гемодинамические улучшения по сравнению с группой плацебо, но эти различия не достигали статистической значимости. У большего числа пациентов в группе бозентана улучшался ФК по сравнению с группой плацебо (59% и 46% соответственно) [3,8].

На протяжении ряда лет доказательная база по применению бозентана у больных с ЛАГ постоянно пополнялась. В исследовании BREATHE-3 было показано, что бозентан вызывал значительное улучшение гемодинамических показателей (ОЛСС, СИ, ДЛАСр.) по сравнению с исходными у детей с ЛАГ старше 8 лет во всех весовых группах [3]. Динамика 6-MTX и других показателей толерантности к нагрузкам не достигала статистической значимости. Лечение бозентаном отличалось хорошей переносимостью.

В 2003 г. появились убедительные данные, свидетельствующие об эффективности препарата у больных с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ. В открытое, неконтролируемое исследование BREATHE-4 для оценки эффективности и безопасности бозентана было включено 16 больных с ЛАГ вследствие ВИЧ-инфекции, имеющих III – IV ФК (ВОЗ) и стабильное, на протяжении последних 3 месяцев до включения в исследование, течение заболевания. Пациенты получали бозентан 62,5 мг дважды в день в течение 4 недель, а затем в дозе 125 мг дважды в день в течение 12 недель. В результате 16-недельной терапии бозентаном отмечалось значительное увеличение результатов теста 6-MX по сравнению с исходным (+91 м, $p < 0,001$), улучшение ФК (ВОЗ) у 80% пациентов на I или II. Кроме того, лечение бозентаном приводило к достоверному улучшению СИ, ОЛСС, ЭхоКГ параметров, показателей качества жизни по шкале EQ5D, которая отражает осознание пациентом своего состояния здоровья и его динамику, а также по шкале

SF-36, отражающей разнообразные аспекты физического и умственного функционирования [9]. Важно отметить, что лечение бозентаном не влияло на эффективность антиретровирусной терапии. Не наблюдалось существенных лекарственных взаимодействий между бозентаном и антиретровирусными препаратами.

В плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 эффективность бозентана была показана у 54 больных с синдромом Эйзенменгера, продемонстрировавших к 16 неделе лечения увеличение толерантности к физической нагрузке (+53 м) и позитивные изменения гемодинамических параметров [3].

В исследовании BENEFIT (BosEntan in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) у 157 больных с хронической тромбоэмболией легочной артерии терапия бозентаном приводила к существенному снижению ОЛСС и уменьшению индекса одышки по Боргу.

Недавно было завершено проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients), в котором эффективность терапии бозентаном изучалась исключительно у больных со II ФК (ВОЗ) ($n=185$) [10]. При сравнительном анализе исходных данных у пациентов, включенных в исследование EARLY с участниками исследований 351 и BREATHE-1, в среднем, дистанция в тесте 6-MX была почти на 100 м больше и составила 435 м. Однако, несмотря на умеренно выраженную клиническую симптоматику и сохранную толерантность, у больных отмечались выраженные изменения гемодинамики, указывающие на необходимость тщательной оценки функции правого желудочка даже у больных со II ФК. Первичной конечной точкой в исследовании EARLY было изменение ОЛСС и толерантности к физическим нагрузкам в тесте 6-MX. Прогрессирование заболевания оценивалось по вторичным конечным точкам: времени до клинического ухудшения и изменении ФК. Через 6 месяцев у пациентов, получавших бозентан, отмечалось высоко достоверное снижение ОЛСС по сравнению с плацебо ($p < 0,0114$). У 14% больных, принимавших плацебо, отмечалось наступление клинического ухудшения по сравнению с 3,2% в группе бозентана. В целом, снижение вероятности развития клинического ухудшения у больных, принимавших бозентан в течение полугода, составило 70%. Признаки прогрессирования ЛАГ отмечались почти у 10% больных в плацебо по сравнению с 1,1% больных, принимавших бозентан. Наряду с исследованиями 351 и BREATHE-1 исследование EARLY представляет собой еще одно проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с бозентаном, которое продемонстрировало существенное улучшение времени до клинического

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина

Заболевания	ИЛГ	ЛГ-СЗСТ	ЛГ-ВПС	ЛГ-ВИЧ	дети с ЛГ	ВОЗ ФК II	неопер.ТЭЛА
Время до клин. ухудшения	✓6,7					✓14	
Толерантность к нагрузкам (тест 6-MX)	✓6,7		✓11	✓9			✓15,17
Гемодинамич. параметры	✓7,13	✓4	✓11	✓9	✓8,12	✓14	✓15,18,19
ФК (ВОЗ)	✓7	✓3			✓12		✓17
Качество жизни (QoL)	✓5	✓3,5		✓9			
ЭхоКГ-параметры	✓10			✓9			

Рис. 5. Результаты терапии бозентаном больных с ЛГ*.

Обозначения: ИЛГ-идиопатическая легочная гипертензия, СЗСТ-системные заболевания соединительной ткани, ВПС- врожденные пороки сердца.

1. McLaughlin, et al. *ERJ* 2005. 2. Denton, et al. *Ann Rheum Dis* 2006. 3. Guillevin, et al. *EULAR* 2006 (TRUST). 4. Williams, et al. *Heart* 2006. 5. Keogh, et al. *J Heart Lung Transplant* 2007 (VITAL). 6. Rubin, et al. *N Eng J Med* 2002 (BREATHE1). 7. Channick, et al. *Lancet* 2001 (Study 351). 8. Barst, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2003 (BREATHE-3). 9. Sitbon, et al. *AJRCCM* 2004 (BREATHE-4). 10. Galiè, et al. *JACC* 2003 (BREATHE-1 echo). 11. Galiè, et al. *Circulation* 2006 (BREATHE-5). 12. Rosenzweig, et al. *JACC* 2005. 13. Provencher, et al. *Eur Heart J* 2006. 14. Galiè, et al. Presented at ESC 2007 (EARLY). 15. Hughes, et al. *Eur Resp J* 2006. 16. Seyfarth, et al. *Respiration* 2006. 17. Bonderman, et al. *Chest* 2005. 18. Jaïs, et al. Presented at ATS 2007 (BENEFIT). 19. Hoeper, et al. *Chest* 2005.

ухудшения. Кроме того, по сравнению с плацебо, у больных в группе бозентана наблюдалась стабилизация ФК (ВОЗ), что также указывает на замедление темпов прогрессирования заболевания.

При изучении показателей 6-MTX отмечалась лишь тенденция к улучшению ($p=0,078$), что можно объяснить достаточно сохранной исходной толерантностью к физическим нагрузкам у пациентов, включенных в исследование. В группе бозентана достоверные позитивные изменения были отмечены при изучении динамики уровня мозгового натрий-уретического пептида (МНП), показателей качества жизни. В подгруппе больных, получавших комбинированную терапию бозентаном и силденафилом, динамика была сопоставима с группой монотерапии бозентаном.

На основании результатов исследования EARLY в настоящее время бозентан одобрен в странах Евросоюза для лечения больных с ЛАГ II ФК (ВОЗ). Уникальные данные исследования EARLY подчеркивают важность ранней диагностики и незамедлительного начала терапии даже у больных с невыраженной симптоматикой, имеющих II ФК, что позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания. Следует отметить, что продолжается открытая программа для изучения влияния раннего начала терапии бозентаном на отдаленные исходы у больных с ЛАГ II ФК (ВОЗ).

В настоящее время доказано, что у больных с ЛАГ различной этиологии бозентан (Траклир) способен улучшать функциональный и гемодинамический статус, а также качество жизни. При этом эффект лечения является долгосрочным (рисунок 5).

Абсолютная биодоступность бозентана независимо от приема пищи составляет приблизительно 50% и при проведении длительного лечения не меняется. Рекомендуемая доза для применения внутрь составляет 125 мг. Максимальная концентрация бозентана в плазме крови достигается через 3-5 часов. Препарата метаболизируется в печени при участии ферментов цитохрома P450, CYP2C9 и CYP3A4 с образованием трех метаболитов, из которых только один обладает фармакологической активностью. Образующиеся метаболиты выделяются с желчью, только 3% выводится через почки. Бозентан тесно связывается (>98%) с белками плазмы.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при использовании бозентана включают головную боль, гиперемия лица, повышение печеночных ферментов, отеки ног. Все они были дозозависимыми.

Различия APЭ могут быть связаны как с селективностью в отношении ЭТА-рецепторов, так и с фармакологическими и фармакокинетическими особенностями. Сравнительная характеристика 3-х препаратов класса APЭ представлена в табл. 2.

Ситакзентан (Телин) – высокоселективный в отношении ЭТА-рецепторов APЭ, обладающий высокой биодоступностью при пероральном приеме (более 90%) и длительным действием (период полувыведения 10 часов). Как и бозентан, ситакзентан относится к сульфонамидному классу APЭ. В 2007г. препарат в дозе 100мг один раз в сутки рекомендован для лечения больных с ЛАГ III ФК (ВОЗ) в странах Евросоюза,

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина

Препараты	Бозентан	Ситакзентан	Амбризентан
Структура	Циклический сульфонамид	Амидотиофен сульфонамид	Дифенилпропионовая кислота
Селективность ЭТА:ЭТВ	30:1	6500:1	4000:1
Концентрация ЭТ в плазме	↑	↓	↑
Доза	125-250	100	5-10
Потребность в титровании дозы	да	нет	да
Время максимальной концентрации в плазме, час	3-5	1-4	1,7-3,3
Период полувыведения, час	5,4	10	15
Устойчивость концентрации, дней	3-5	6	3-4
Метаболизм	печень	печень	печень
Участие цитохрома Р450	CYP2C9 ↑, 3A4 ↑	CYP 2C9 ↓	CYP 3A4 ↑, 2C19 ↑
Лекарственные взаимодействия	Силденафил, глибенкламид, варфарин и циклоспорин А	Варфарин и цикло-спорин А	циклоспорин А

Канаде и Австралии с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам [3].

Доказательная база об эффективности и безопасности препарата у больных с ЛАГ основывается на результатах программы STRIDE (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise), включавшей три крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования: STRIDE-1, STRIDE-2, STRIDE-4, ряд неконтролируемых и длительных (до 12-24мес.) исследований [11]. В исследовании STRIDE-1 178 больных с ИЛАГ, ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани или врожденных системно-легочных шунтов (II-III ФК, ВОЗ) были рандомизированы в 3 группы: ситакзентан в дозе 100мг, 300мг и плацебо (табл. 3).

В результате 12-недельной терапии ситакзентаном в дозе 100 и 300 мг один раз в сутки у больных с ЛАГ достоверно, по сравнению с плацебо, улучшалась толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры, клинические исходы. Причем динамика 6-МХ, ОЛСС и СИ к 12 неделе наблюдения как на фоне терапии ситакзентаном в дозе 100, так и 300мг в сутки была достоверной и сопоставимой. Однако, при приеме ситакзентана 300мг более чем трехкратное повышение трансаминаз отмечалось у 9,5% больных, в то время как в группе ситакзентана 100мг — ни у одного больного (0%).

Исследование STRIDE-2 было посвящено оценке оптимальной дозы ситакзентана, анализу его эффективности, по сравнению с плацебо, и открытым приемом бозентана. 245 больных в возрасте 12-78 лет с ИЛАГ, ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани, резидуальной ЛАГ после хирургической коррекции дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытого артериального протока (II-IV ФК, ВОЗ), получавшие терапию вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозида-

ми, кислородом были рандомизированы на 18-недельный двойной слепой прием плацебо, ситакзентана 50мг, 100мг или открытый прием бозентана 62,5мг × 2раза в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до 125 мг × 2раза в сутки. В группе плацебо дистанция в 6-МХ уменьшилась на 6,5м, на фоне терапии ситакзентаном 50мг — недостоверно увеличилась на 18м, а ситакзентаном 100мг (p=0,03) или бозентаном (p=0,05) отмечалась положительная динамика с увеличением дистанции в тесте 6-МХ на 25м и 23м соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в группе ситакзентана 100мг. Повышение уровня трансаминаз более, чем в три раза, по сравнению с верхней границей нормальных значений, наблюдалось у 6% больных в группе плацебо, у 5% и 3% больных, принимавших ситакзентан 50мг и 100мг и у 11% — в группе бозентана. Гепатотоксичность можно рассматривать как класс-эффект АРЭ. Изменения были обратимыми после отмены лечения.

В исследовании STRIDE 498 больных с ЛАГ были рандомизированы в три группы для приема ситакзентана в дозах 50 или 100мг и плацебо в течение 18 недель. Положительная динамика в 6-МХ отмечалась в группах больных, получавших 50 и 100мг ситакзентана по сравнению с плацебо. Однако существенной разницы между группами активной терапии не наблюдалось,

Оценка долгосрочных эффектов (до 12 мес.) ситакзентана проводилась у относительно небольшого числа больных. Кроме того, в подгруппе больных с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца не было продемонстрировано клинически значимого улучшения в 6-МХ. В группе больных с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, эффект на толерантность к физическим нагрузкам был сопоставим с группой ИЛАГ.

Таблица 3

Результаты важнейших исследований с АРЭ

Препараты	Бозентан		Ситакзентан		Амбризентан	
Исследование	Study 351 (n=20)	BREATH-1 (n=251)	STRIDE-1 (n=178)	STRIDE-2 (n=185)	ARIES-1 (n=202)	ARIES-2 (n=252)
Дизайн	Плацебо/ Бозентан	Плацебо/ Бозентан 250 Бозентан 500	Плацебо/ Ситакс 100 Ситакс 300	Плацебо Ситакзентан 50 Ситакзентан 100 Бозентан	Плацебо Амбризентан 5 Амбризентан 10	Плацебо Амбризентан 2,5 Амбризентан 5
Длительность, нед	12	16	12	18	12	12
6 МТХ, м исходно	360	330	398	337	341	348
Динамика дистанции 6 МТХ, м	+76, p = 0.021	+44, p < 0.001	100/300mg: +35/+33, p < 0.01	50 mg: NS 100 mg: +31.4, p = 0.03	5mg: +30.6, p = 0.0084 10mg: +51.4 p = 0.0001	2.5mg: +32.3, p = 0.0219 5mg: +59.4 p = 0.0002
Улучшение ФК, %	9/43 p = 0.0039	30/43/41 p = 0.0407	15/29/30 p < 0.02	100 mg: p < 0.04	НД	НД
Клиническое ухудшение, %	27/0	14/5/4	5/0/2	10/6/4/9	7/4	13/8
Время до клинического ухудшения	↑	↑	НД	НД	НД	↑

Прием ситакзентана наиболее часто сопровождался следующими побочными эффектами: головная боль, периферические отеки, тошнота, заложенность носа, головокружение [11].

Амбризентан (летаирис, волибрис)- несульфонамидный селективный АРЭ в 2007г. был одобрен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных с ЛАГ (II-III ФК, ВОЗ) в дозе 5 и 10мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания [12]. В 2008г. препарат был одобрен для лечения ЛАГ (II-III ФК, ВОЗ) в странах Евросоюза.

В 2004г. были инициированы два 12-недельных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH- a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) для оценки безопасности и эффективности амбризентана у 393 больных с ЛАГ (табл. 3). Препарат в дозах 2,5, 5 и 10мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в 6-МХ. Причем позитивная динамика отмечалась через 4 недели терапии независимо от дозы амбризентана. К 12 неделе улучшение в тесте 6-МХ имело дозозависимый характер: при лечении амбризентаном 2,5мг (+31м), 5 и 10мг (+51м). На фоне терапии стабилизировалось состояние больных с ЛАГ, уменьшалась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализа-

циях по поводу прогрессирования ЛАГ. При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными, получавшими амбризентан, 95% больных остались в живых в течение 1 года и 94% продолжали принимать препарат [12].

Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки, заложенность носа, синуситы, приливы, сердцебиение, назофарингит, головная боль. У 0,8% больных в течение 12 недель лечения и 2,8% при годичном наблюдении на фоне терапии амбризентаном отмечалось более чем трехкратное повышение трансаминаз. В настоящее время более 300 пациентов участвуют в длительных, до 3-х лет, исследованиях с амбризентаном.

Бозентан, амбризентан и ситакзентан обладают разными фармакологическими и фармакокинетическими особенностями, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ. Например, как показали фармакокинетические исследования при взаимодействии бозентана и силденафила, концентрация последнего в плазме крови уменьшается почти на 50%, концентрация же бозентана, напротив, увеличивается на 50% [3]. Теоретически можно было бы предположить, что совместное применение препаратов приведет к снижению концентрации силденафила до субтерапевтических и вызовет гепатотоксический эффект бозентана. Однако в результате клинических наблюдений, в том числе в рамках ран-

доминированных исследований, наблюдалась хорошая переносимость и клиническая эффективность комбинации бозентан-силденафил. Для амбризентана и ситакзентана подобные лекарственные взаимодействия с силденафилом не характерны.

Бозентан частично индуцирует систему цитохрома P450, увеличивая метаболизм варфарина, что требует увеличения его дозы. Напротив, ситакзентан ингибирует изоэнзим CYP2C9. У здоровых добровольцев ситакзентан увеличивал период полувыведения варфарина в 2,4 раза, что требовало уменьшения дозы варфарина почти на 80%. Амбризентан с варфарином лекарственных взаимодействий не имеет [12].

Таким образом, АРЭ — это класс лекарственных препаратов для лечения больных с ЛАГ, доказавший свою клиническую эффективность и хорошую переносимость. В настоящее время не вызывает сомнений, что главные различия препаратов из класса АРЭ связаны не столько с их селективностью, сколько с фармакологическими характеристиками и особенностями метаболизма, лекарственными взаимодействиями, кратностью приема, частотой побочных эффектов.

В большинстве исследований с АРЭ оценивался эффект 12-16-недельной терапии. Для детального

сравнительного анализа препаратов крайне необходимы результаты длительных наблюдений, а пока они ожидаются особый, интерес представляет недавно стартовавший проект Comparison of Endothelin Receptor Antagonist therapy in routine care (CompERA), который проводится в странах Евросоюза для регистрации случаев эффективного и безопасного применения тех или иных АРЭ, смены одного препарата из этого класса на другой с целью оптимизации терапии и установления, в дальнейшем, возможных различий представителей этого класса препаратов.

В нашей стране для лечения больных с ЛАГ зарегистрирован неселективный АРЭ — бозентан, единственный из АРЭ, доказавший свою способность улучшать ключевые гемодинамические параметры, толерантность больных к физическим нагрузкам (6-МТХ, ФК). Лечение бозентаном пролонгирует время до клинического ухудшения, позитивно влияет на клинические исходы. При длительном (3-5 лет) наблюдении для этого препарата установлен профиль безопасности. Однако в связи с высокой стоимостью лечения остро стоит вопрос лекарственного обеспечения пациентов с ЛАГ, нуждающихся в лечении.

Литература

1. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. 1997. №10. С.25-29.
2. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? // Ann Intern Med 1991;114:464-9.
3. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J 2008; 31: 407-415.
4. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension // Cardiovasc Res 2004; 61:227-237.
5. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N Engl J Med 1993; 328:1732-1739.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med 2002;346:896-903.
7. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN. Effects of the dual endothelin- receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study // Chest 2003;124:247-254.
8. Humbert M, Barst RJ, Robbins I et al. Combination of epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // Eur Respir J 2004; 24:353-9.
9. McLaughlin VV, Sitbon O, Rubin L, et al. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension // Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: A442.
10. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M.M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial // Lancet 2008;371:2098-100.
11. Barst R.J. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension // Expert Opin Pharmacother 2007;8(1):95-109.
12. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension // Am J Crit Care Med 2004; 169: A210.

Поступила 08/06 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

[Мартынюк Т.В. (*контактное лицо) — ст.науч.сотр., Наконечников С.Н. — ученый секретарь, Чазова И.Е. — профессор, руководитель отдела].

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Медведев И.Н.*, Кумова Т.А., Гамolina О.В.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Установлено, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях является важным фактором, способствующим развитию артериальной гипертензии (АГ). Высокая активность ренина в плазме крови, отражающая гиперактивность РАС, является прогностическим неблагоприятным показателем при АГ [9].

Известно о существовании циркулирующей и локальных (тканевых, действующих внутри определенных органов) РАС [8]. Эффекторы РАС, взаимодействуя с рецепторами различных типов, выполняют прессорную и депрессорную функции. Циркулирующая РАС представляет собой ферментно-гормональную систему, основными компонентами которой являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензиновые пептиды, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и специфические рецепторы для ангиотензиновых пептидов. В кровяном русле главным эффекторным пептидом РАС является ангиотензин II, а в тканях эффекторные функции выполняют и другие пептиды — ангиотензин III, ангиотензин IV, ангиотензин 1-7 [7].

Ангиотензины (от *angio* — сосудистый и *tensio* — напряжение) — пептиды, образующиеся в организме из ангиотензиногена, представляющего собой гликопротеид (альфа-2-глобулин) плазмы крови, синтезирующийся в печени. Под воздействием ренина, синтезируемого в почках в юктагломерулярном аппарате, а также в проксимальных почечных канальцах, полипептид ангиотензиноген, не обладающий прессорной активностью, гидролизует, образуя ангиотензин I — биологически неактивный декапептид, легко подвергающийся дальнейшим преобразованиям. Под действием АПФ, представляющего собой цинкосохраняющую дипептидиловую карбоксипептидазу и образующегося в легких, ангиотензин I превращается в октапептид — ангиотензин II.

Многие физиологические (сердечно-сосудистые и нейроэндокринные) эффекты ангиотензина II опосредуются AT_1 -рецепторами. Ангиотензин II быстро метаболизируется (период полураспада — 12 мин) при участии аминопептидазы А с образованием ангиотензина III и далее под влиянием аминопептидазы N — ангиотензина IV, также обладающих биологической активностью. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, обладает положительной инотропной активностью. Ангиотензин IV, предположительно, участвует в регуляции гемос-

таза [7]. Тканевая РАС, имеющаяся в различных органах и тканях (сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах) обуславливает долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. [12].

Помимо АПФ — зависимого пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II существуют и альтернативные пути с участием химаз, катепсина G, тонина и др. сериновых протеаз [11]. В сердце, сосудистой стенке и почках главное значение в превращении ангиотензина I в ангиотензин II имеет химаза. В головном мозге ангиотензин II образуется из ангиотензина I под действием ренина и АПФ и непосредственно из ангиотензиногена под действием катепсина G и тонина. В миокардиальном интерстиции, адвентиции и медиис сосудов превалирует химазо-зависимое образование ангиотензина II [9]. Ряд авторов полагают, что именно активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования.

Эффекты ангиотензина II реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. Существует несколько подтипов ангиотензиновых рецепторов: AT_1 , AT_2 , AT_3 и AT_4 и др. Наиболее изучены AT_1 и AT_2 [12].

AT_1 -рецепторы локализованы в различных органах и тканях (гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга) [3]. Через AT_1 -рецепторы реализуются неблагоприятные эффекты ангиотензина II: вазоконстрикция, стимуляция синтеза и секреции альдостерона корой надпочечников, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, активация симпатико-адреналовой системы (центральная — на пресинаптическом уровне и периферическая — в надпочечниках), повышение чувствительности барорецепторов, стимуляция высвобождения вазопрессина, высвобождение ренина, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда), вазоконстрикция приносящих и, в еще большей степени, выносящих артериол почечных клубочков,

сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока [1,2,6].

Вышеприведенные эффекты ангиотензина II вовлечены в регуляцию артериального давления в норме и в поддержании его на патологически высоком уровне у больных АГ.

Избирательная блокада AT_1 -рецепторов позволяет устранить патологически выросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупредить патологическое ремоделирование сосудистой стенки и миокарда и даже обеспечивает регрессию гипертрофии и улучшает диастолическую функцию сердца, устраняя ригидность стенки миокарда у больных АГ [3].

В большом количестве AT_2 -рецепторы обнаружены в тканях плода, у взрослого человека их значительно меньше. AT_2 -рецепторы найдены в сердце, сосудах, мозговом веществе надпочечников, почках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, в т.ч. в матке, атрезированных фолликулах яичников, а также в ранах кожи. Установлено увеличение AT_2 -рецепторов при повреждении тканей, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности. Высказано предположение, что эти рецепторы могут быть вовлечены в процессы регенерации тканей и программированной гибели клеток (апоптоз) [1,2].

Кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные AT_2 -рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением AT_1 -рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Стимуляция AT_2 -рецепторов сопровождается вазодилатацией и подавлением клеточной пролиферации (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии кардиомиоцитов [6].

Физиологические эффекты ангиотензина II, опосредуемые через рецепторы типа AT_2 , выполняют балансирующую, ограничительную роль по отношению к эффектам доминирующих рецепторов — AT_1 . При блокаде рецепторов AT_1 действие ангиотензина II на рецепторы типа AT_2 усиливается, так как его продукция при блокаде рецепторов AT_1 возрастает компенсаторно. Это приводит к активации репаративных процессов в тканях и к угнетению ремоделирования с патологической пролиферацией соединительнотканых структур [5].

При стимуляции AT_2 -рецепторов ангиотензин II частично ослабляет эффекты, связанные со стимуляцией AT_1 -рецепторов. AT_1 -рецепторы на мембранах гепатоцитов и клеток юкстагломерулярного аппарата почек опосредуют механизмы отрицательной обратной связи в РАС. Поэтому в условиях блокады AT_1 -рецепторов в результате нарушений этих механизмов отрицательной обратной связи увеличивается синтез ангиотензиногена в печени и секреция ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Иными словами, при блокаде AT_1 -рецепторов происходит

реактивная активация РАС, которая проявляется повышением уровня ангиотензиногена, ренина, а также ангиотензина I и ангиотензина II. Повышенное образование ангиотензина II в условиях блокады AT_1 -рецепторов приводит к тому, что начинают преобладать эффекты ангиотензина II, опосредуемые AT_2 -рецепторами. Следовательно, последствия блокады AT_1 -рецепторов двойные. Прямые последствия связаны с ослаблением эффектов, опосредуемых AT_1 -рецепторами, что приводит к уменьшению артериальной вазоконстрикции, снижению гидравлического давления в почечных клубочках, уменьшению секреции альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1, норадреналина, обладающих сосудосуживающим и антинатрий-уретическим действием. Косвенные последствия являются результатом стимуляции AT_2 -рецепторов ангиотензином II, который в условиях блокады AT_1 -рецепторов образуется в повышенном количестве [5].

Третий механизм антигипертензивного действия блокаторов AT_1 -рецепторов объясняется повышенным образованием в условиях блокады AT_1 -рецепторов другого эффекторного пептида РАС — ангиотензина I-7, обладающего сосудорасширяющим и антипролиферативным действием. Ангиотензин I-7 образуется из ангиотензина I под действием нейтральной эндопептидазы и из ангиотензина II под действием пролиловой эндопептидазы [4]. В условиях блокады AT_1 -рецепторов повышенный уровень ангиотензина I и ангиотензина II в крови предрасполагает к усиленному превращению их в ангиотензин I-7 [5,7]. Ангиотензин I-7 обладает вазодилатирующим действием и натрий-уретическими свойствами, которые опосредуются простагландином I_2 , кининами и оксидом азота. Эти эффекты ангиотензина I-7 обусловлены его действием на пока неидентифицированные AT -рецепторы — AT_x -рецепторы. Ангиотензин I-7, помимо гемодинамических эффектов, может тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [8,10].

Таким образом, антигипертензивное действие блокады AT_1 -рецепторов реализуется через три механизма — один прямой и два косвенных. Прямой механизм связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT_1 -рецепторами. Косвенные механизмы связаны с реактивной активацией РАС в условиях блокады AT_1 -рецепторов, которая ведет к повышенному образованию как ангиотензина II, так и ангиотензина I-7. Ангиотензин II оказывает антигипертензивное действие, стимулируя незаблокированные AT_2 -рецепторы, в то время как ангиотензин I-7 оказывает антигипертензивное действие, стимулируя AT_x -рецепторы, обеспечивая мощную органопroteкцию, способствуя повышению выживаемости больных изолированной АГ и в сочетании с метаболическим синдромом.

Литература

1. Кисляк О.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№15.-С.935-939.
2. Маколкин В.И. Клинические аспекты применения блокаторов рецепторов ангиотензина II // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№5.-С.347-349.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств – 3е изд. переработанное и дополненное / М.: Медиц. и информ. Агенство. 2005. 1528с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Блокаторы АТ1- ангиотензивных рецепторов при лечении артериальной гипертензии / // Consilium provisiorum.-2002.-№6.-С.19-21.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.. Блокаторы АТ-ангиотензиновых рецепторов / М.: Информатик, 2001.-198с.
6. Терешенко С.Н., Жиров И.В. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология.-2006.-№12.-С.73-77.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Соколова Ю.В. и др. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // Кардиология.- 1997.-№11.-С.91-95.
8. Чудновская Е.А., Струтынский А.В.. Применение блокаторов АТ1 – рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии / // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.1.-№12.-С.727-731.
9. Alderman M.N., Ooi, S. Madhavan W.L. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients // Amer J Hypertens.- 1997.-№10.-P.1-8.
10. Chappell M., Diz D., Yunis C. Differential actions of angiotensin – (1-7) in the kidney // Kidney Int.-1998.-№54.- Suppl.68.-S.3-6.
11. Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis // Hypothesion.-2001.- Vol.37.- P.1047-1052.
12. Johnston C.I., Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // Amer J Hypertens.-1997.-№10.-P.306-310.

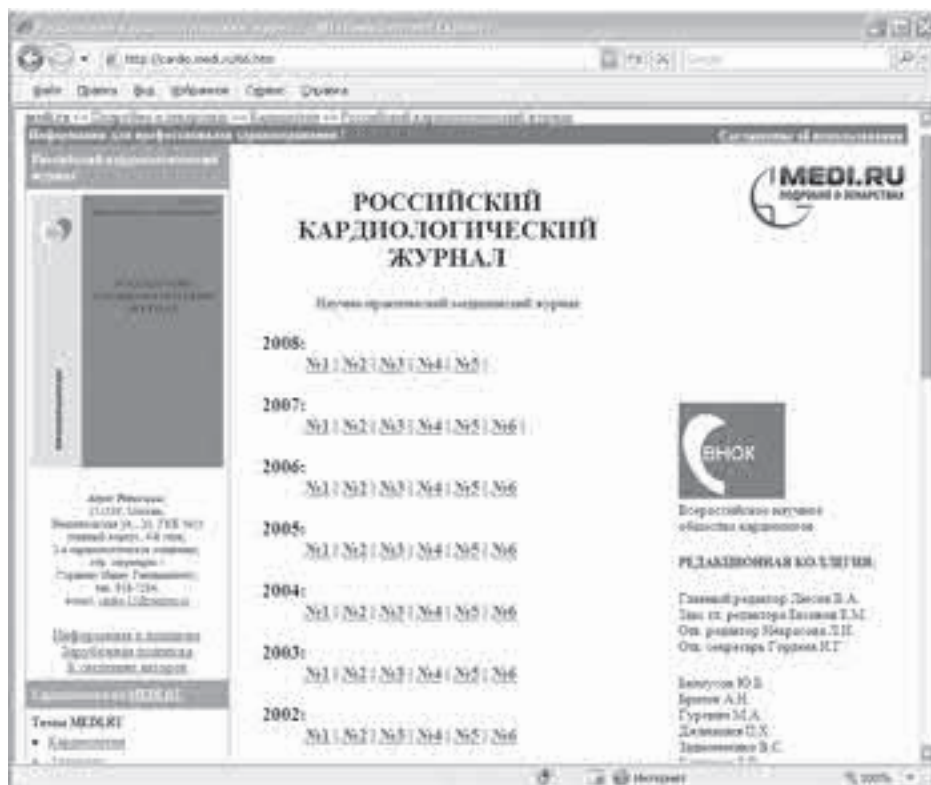
Поступила 17/01-2009

© Коллектив авторов, 2009

305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 126

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Кумова Т.А – сотрудник кафедры, Гамолина О.В.- сотрудник кафедры].

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



ЛЕРКАНИДИПИН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ*

Beckey C, Lundy A, Lutfi N.

College of Pharmacy, Nova Southeastern University, USA

Резюме

Цель: Провести поиск по литературе на предмет эффективности, переносимости и преимуществ лерканидипина при лечении артериальной гипертензии.

Источники данных: Поиск по литературе проводился при помощи системы MEDLINE за период (1966 – сентябрь 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 – сентябрь 2006) и Current Contents/Clinical medicine (неделя 24, 2005 – неделя 30, 2006). Также изучались инструкции по применению лерканидипина, нифедипина, фелодипина и амлодипина для сравнения нежелательных явлений.

Отбор для исследования и выбор данных: Включались статьи, содержащие данные клинических исследований, абстракты и обзоры литературы, опубликованные на английском языке.

Синтез данных: Лерканидипин – новый блокатор кальцевых каналов (БКК) из группы дигидропиридинов, предназначенный для лечения артериальной гипертензии. Хотя препарат отсутствует в США, лерканидипин широко применяется в других странах. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 400 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, эффективность лерканидипина оказалась сопоставимой с таковой у двух других дигидропиридиновых БКК – фелодипина и нифедипина замедленного высвобождения, что выражалось в достоверном снижении уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) через 4 недели лечения. В более длительном исследовании (12 месяцев) лерканидипин в дозе 10 мг/сутки приводил к нормализации АД у 49% пациентов через 4 недели терапии. Постмаркетинговое исследование, включавшее 9500 пациентов, подтвердило результаты, полученные в предшествующих исследованиях: у 64% пациентов ДАД достигло уровня 90 мм рт.ст. и ниже, и у 32% был достигнут контроль АД (<140/90 мм рт.ст.). У пожилых пациентов лерканидипин был сопоставим с лацидипином и нифедипином и продемонстрировал аналогичное снижение уровня ДАД по сравнению с нифедипином (-18,3 и -17,7 мм рт.ст. соответственно). От других представителей дигидропиридиновых БКК лерканидипин отличает меньшая частота нежелательных явлений, в частности, периферических отеков. В одном исследовании было показано, что меньшее число пациентов досрочно прервали свое участие в нем из-за развития нежелательных исследований в группе лерканидипина (0,9%) и нифедипина (3,8%), в сравнении с фелодипином (4,5%). Лерканидипин также показал аналогичную эффективность, что и другие антигипертензивные препараты, включая атенолол, каптоприл и лозартан.

Выводы: Лерканидипин может быть препаратом первого ряда лечения артериальной гипертензии, так как имеющиеся литературные данные подтверждают его сопоставимую эффективность и лучшую переносимость, в сравнении с другими препаратами. Требуется проведение дальнейших рандомизированных двойных слепых клинических исследований для выяснения места лерканидипина среди других антигипертензивных средств.

Ключевые слова: блокатор кальцевых каналов, дигидропиридин, артериальная гипертензия, лерканидипин.

Около 30% взрослого населения в США имеют артериальную гипертензию. Относительный риск развития инсульта у пациентов, имеющих уровень систолического АД (САД) 160 мм рт.ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) 95 мм рт.ст. и выше, в 4 раза выше, чем у лиц с целевыми уровнями АД. Кроме того, артериальная гипертензия сопровождается 2-3-кратным увеличением риска возникновения сердечной недостаточности. По данным National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002), 63,4% пациентов с артериальной гипертензией обеспокоены своим состоянием, 45,3% пациентов получали терапию, у 29,3% АД хорошо контролировалось, а у 70,7%

– не контролировалось. В результате оцениваемые затраты на прямые и косвенные расходы, связанные с лечением артериальной гипертензии, на 2006 г. составили 63,5 млрд. долларов.

Появившиеся в 60-е годы блокаторы кальцевых каналов (БКК) в настоящее время находятся в числе наиболее широко назначаемых препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Они доказали свою эффективность у пациентов с артериальной гипертензией, стенокардией и нарушениями ритма сердца. 7-й отчет Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (JNC-7) рекомендует

*Перевод обзорной статьи из Ann Pharmacother. 2007 Mar;41(3):465-73. Epub 2007 Mar 6. Review

в качестве препаратов первого ряда тиазидные диуретики. Тем не менее, в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в котором сравнивалась частота возникновения ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых событий при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами кальция в сравнении с терапией диуретиками, показало, что большей части пациентов требуется комбинированная терапия для достижения целевых цифр АД. Это было показано для всех групп, так как большей части пациентов требовалось дополнительное назначение антигипертензивных средств (например, атенолола, клонидина, резерпина) для снижения уровня АД. На основании результатов исследования ALLHAT был сделан вывод о том, что у пациентов, которым не могут быть назначены диуретики или у тех, у кого монотерапия не позволяет достичь контроля АД, дигидропиридиновые БКК, помимо других средств, могут быть включены в комбинированные схемы лечения для достижения целевых цифр АД.

Лерканидипин — дигидропиридиновый БКК, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Голландии в 1997 году и в настоящее время использующийся для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии в большинстве стран Европы, Азии, Австралии и Южной Америки. В августе 2002 г. FDA выпустило одобрительное письмо, требующее получения дополнительных данных по режиму дозирования. Лерканидипин применялся по всему миру для лечения артериальной гипертензии, и многочисленные исследования показали его сопоставимую эффективность и потенциально лучшую переносимость, по сравнению с другими представителями БКК дигидропиридинового ряда. Целью данной статьи является обзор имеющихся литературных данных для уточнения места лерканидипина среди антигипертензивных препаратов.

Источники данных

Поиск по литературе проводился при помощи системы MEDLINE за период (1966 — сентябрь 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 — сентябрь 2006) и *Current Contents/Clinical medicine* (неделя 24, 2005 — неделя 30, 2006) при помощи ключевых терминов: лерканидипин, дигидропиридин, блокатор кальциевых каналов и артериальная гипертензия. Также изучались инструкции по применению лерканидипина, нифедипина, фелодипина и амлодипина для сравнения нежелательных явлений. В исследование включались статьи, содержащие данные клинических исследований (слепых и открытых), абстракты и обзоры литературы, но опубликованные только на английском языке. Из анализируемых статей брались также статьи по литературным ссылкам. Инструкции по применению лерканидипина, а также других БКК

из группы дигидропиридинов (в частности, нифедипин, фелодипин, амлодипин), также анализировались для сопоставления нежелательных явлений.

Фармакодинамика

Лерканидипин является представителем класса БКК из группы 1,4-дигидропиридинов, который включает амлодипин, нифедипин, исрадипин, нисолдипин, никардипин, лацидипин и фелодипин. Данный класс препаратов блокирует вход кальция через кальциевые каналы L-типа, что приводит к мышечной релаксации и последующей вазодилатации. Хотя лерканидипин является рацемической смесью R- и S-энантиомеров, именно S-энантиомер обладает большим аффинитетом к кальциевым каналам L-типа. Представители класса дигидропиридинов различаются по степени своей вазоселективности, а также по степени липофильности. Данные характеристики лежат в основе различий между препаратами по скорости начала действия, продолжительности эффекта и нежелательным явлениям.

Лерканидипин имеет модифицированную химическую структуру, благодаря чему реализует свои антагонистические свойства постепенно, что может объяснить его устойчивый антигипертензивный эффект и меньшее число нежелательных явлений. Аналогично амлодипину, лерканидипин обладает значительной продолжительностью действия, позволяющей назначать его 1 раз в сутки. В отличие от амлодипина, имеющего большой период полувыведения, у лерканидипина имеет короткий период полувыведения — около 3 часов. Антигипертензивный эффект, по данным суточного мониторинга АД, после назначения одной дозы лерканидипина сохраняется более 24 часов. Лерканидипин обладает высокой липофильностью с одним из наибольших мембранпроникающих коэффициентов, по сравнению с лацидипином, амлодипином, нитрендипином, исрадипином и нимодипином. Это позволяет лерканидипину легко проникать в мембраны гладкомышечных клеток артериальных сосудов и задерживаться в гидрофобном бислое мембраны клеток. Еще более интересным является способность высокопрофильного лерканидипина проходить через клеточные мембраны, пораженные холестериновыми бляшками, что наблюдается при атеросклерозе. Данный холестериновый слой может влиять на концентрацию препаратов и антигипертензивный эффект дигидропиридиновых БКК. Что касается вазоселективности, то исследования *in vitro* показали, что лерканидипин имеет большую аффинность к гладкомышечным клеткам сосудов, по сравнению с другими видами гладкомышечных клеток. Кроме того, лерканидипин не влияет на частоту сердечных сокращений и не приводит к достоверным изменениям электрокардиограммы.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры лерканидипина^{a, b}

Параметры	Здоровые молодые добровольцы (n=12)		Пациенты с артериальной гипертензией (n=12)	
	10 мг	20 мг	10 мг	20 мг
C_{max} (нг/мл)	1,23 (1,88)	3,20 (2,78)	1,75 (1,16)	4,09 (3,14)
t_{max} (ч)	1,3 (0,3)	1,8 (0,8)	2,3 (1,2)	3,3 (1,5)
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	1,87 (2,90)	9,05 (7,70)	4,55 (3,71)	16,36 (12,78)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме; t_{max} (ч) – время достижения C_{max} ; ^a – средние значения $\pm$ СО после приема 1 дозы перорально; ^b – S (+)-энантиомер.

Фармакокинетика

Лерканидипин быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (Таблица 1). Большая его часть метаболизируется в печени при первом прохождении с образованием неактивных метаболитов, поэтому абсолютная биодоступность препарата у пациентов с артериальной гипертензией при приеме препарата после еды составляет 10%. Он имеет высокую степень связи с белками плазмы (>98%). Благодаря высокой липофильности лерканидипин имеет объем распределения 2-2,5 л/кг. Биодоступность лерканидипина повышалась при совместном приеме с жирной пищей (примерно в 3 раза) у здоровых добровольцев (n=12); поэтому рекомендуется принимать лерканидипин до еды. Период полувыведения составляет от 2 до 5 часов.

Поскольку лерканидипин метаболизируется при помощи цитохрома CYP3A4, ингибиторы или индукторы данного фермента могут влиять на концентрацию лерканидипина. Изучалось совместное применение лерканидипина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 – циметидина и кетоконазола. В то время как на фоне приема циметидина не было отмечено достоверных различий, было выявлено достоверное увеличение AUC и максимальной концентрации (C_{max}) лерканидипина при совместном использовании с кетоконазолом, мощным ингибитором 3A4 (Таблица 2). По сообщениям, лерканидипин не ингибировал и не индуцировал CYP3A4. Тем не менее, совместное применение с лерканидипином приводит к увеличению AUC циклоsporина на 21%, а симвастатина на 56%, что делает необходимым проведение дальнейших исследований по изучению потенциальной способности лерканидипина влиять на другие препараты, метаболизирующиеся при участии CYP3A4. Кроме того, препараты, индуцирующие CYP 3A4 могут обладать способностью уменьшать антигипертензивный эффект, и их следует назначать в больших дозах.

Фармакокинетические свойства лерканидипина оценивались у здоровых добровольцев, пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, мягкой и умеренной почечной недостаточностью и у пожилых пациентов. Кроме того, исследование препарата у пациентов с заболеваниями печени (n=12) не выявило достоверных различий C_{max} и AUC у пациентов с циррозом печени. Хотя коррекции дозы пре-

парата в данных популяциях не требовалось, было отмечено изменение фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В исследовании, включавшем пациентов с хронической почечной недостаточностью и мягкой и умеренной артериальной гипертензией, было выявлено достоверное увеличение C_{max} и AUC у пациентов на гемодиализе. Не было выявлено достоверных изменений у пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 59 мл/мин.

Клинические исследования

Терапевтическая эффективность

Антигипертензивный эффект лерканидипина оценивался в нескольких клинических исследованиях у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, резистентной и тяжелой артериальной гипертензией и у пожилых пациентов (Таблица 3).

В общей сложности 355 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст.) были включены в 12-месячное исследование. Пациенты исходно получали лерканидипин в дозе 10 мг/сутки с последующим увеличением дозы каждые 4 недели до 30 мг/сутки у не отвечающих на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст. или снижение ДАД < 10 мм рт.ст.). Если требовалось дополнительное снижение АД, к терапии лерканидипином добавлялся ингибитор АПФ или бета-адреноблокатор. АД измерялось в положении лежа. Каждый показатель АД представлял собой среднее арифметическое от 2 измерений, проводившихся с разницей в 3 минуты. Через 4 недели лечения лерканидипин в дозе 10 мг/сутки приводил к достоверному снижению САД и ДАД, в результате чего ДАД нормализовалось у 49% пациентов (Таблица 3). Только в небольшом числе случаев (16%) потребовалось увеличить дозу препарата до 30 мг, а еще меньшему числу пациентов (3,4%) – проводить комбинированную терапию с добавлением других антигипертензивных средств. Из 60 участников, досрочно выбывших из исследования, только 16 сделали это из-за развития нежелательных явлений (например, головная боль, приливы к лицу, сердцебиение и периферические отеки). Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и оптимальную переносимость лерканидипина. Однако, следует при-

Таблица 2

Потенциальные лекарственные взаимодействия лерканидипина

Взаимодействующий препарат	Эффект
Кетоконазол	Ингибитор CYP3A4; увеличивает AUC (в 15 раз) и C_{max} (в 8 раз) лерканидипина; избегать сочетания с лерканидипином
Циклоспорин	Повышает концентрацию лерканидипина в плазме (в 3 раза); повышает AUC циклоспорина на 21% при совместном назначении; избегать сочетания с лерканидипином
Пероральный мидозалам	Повышает абсорбцию лерканидипина (примерно 40%); снижается скорость абсорбции мидозалама (t_{max} 1,75-3 ч); концентрация мидозалама не меняется
Метопролол	Биодоступность лерканидипина снижается на 50%; биодоступность метопролола не меняется.
Флуоксетин, варфарин	Достоверные фармакокинетические изменения отсутствуют
Циметидин	Достоверные изменения фармакокинетических параметров отсутствуют (20 мг 1 раз перорально) у здоровых мужчин (n=12) до и после 14 дней приема циметидина 400 мг 2 раза в сутки
Дигоксин	У здоровых добровольцев, получавших лерканидипин 20 мг и дигоксин 0,25 мг, отмечалось повышение C_{max} примерно на 33%; у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших лерканидипин в дозе 20 мг/сутки в дополнении к устойчивым концентрациям бета-метилдигоксина (n=10) и дигоксина (n=1), не было выявлено достоверных изменений уровней сердечных гликозидов в плазме
Симвастатин	AUC лерканидипина не изменяется; AUC симвастатина увеличилась на 56%

нять в расчет внешнюю валидность исследования, поскольку в исследование не включались пациенты с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, в публикации по исследованию не содержится информация по дополнительной терапии у пациентов, не ответивших на первичное лечение.

По сравнению с другими БКК дигидропиридинового ряда, лерканидипин 10-20 мг/сутки показал эквивалентную эффективность по снижению САД и ДАД у пациентов с мягкой и умеренной АГ. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах 130 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД лежа ≤ 115 мм рт.ст.) были рандомизированы в параллельные группы для приема лерканидипина 10 мг/сутки или нифедипина замедленного высвобождения 20 мг/сутки 2 раза в сутки на протяжении 4 недель. Уровень АД определялся по результатам двух успешных измерений. Двукратное повышение дозы препарата и добавление к терапии гидрохлортиазида 12,5 мг/сутки (максимально до 25 мг/сутки) разрешалось у пациентов, не ответивших на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст.). Наибольшее снижение АД наблюдалось через 4 недели лечения, когда пациенты получали любой из препаратов в виде монотерапии в минимальной дозе. САД и ДАД снижались одинаково через 4 недели терапии в каждой группе (различия динамики уровня АД между группами были незначительными). Повышение дозы в 2 раза и дополнение к терапии гидрохлортиазида было эффективной мерой, снижавшей уровень САД и ДАД у пациентов, не ответивших на лечение, что позволяло большему числу пациентов достичь целевых цифр АД.

В другом многоцентровом, двойном слепом исследовании

в параллельных группах сравнивались эффекты трех БКК дигидропиридинового ряда на АД и ЧСС у 250 пациентов в возрасте 31-74 лет с мягкой и умеренной АГ (ДАД > 95 мм рт.ст. и ≤ 109 мм рт.ст.). Участники были рандомизированы в группы, в которых получали 1 раз в день один из следующих препаратов: лерканидипин 10 мг, фелодипин 10 мг или нифедипин-GITS 30 мг. Через 4 недели терапии у пациентов, не ответивших на терапию (15,7% в группе лерканидипина, 1,3% в группе фелодипина, 13,4% в группе нифедипина), дозы препаратов были в 2 раза увеличены. САД и ДАД достоверно снизились во всех группах через 4 недели терапии с последующим дальнейшим снижением к 8-й неделе — к концу исследования. Число ответивших на терапию (САД < 140 мм рт.ст. и/или ДАД < 90 мм рт.ст. или снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. и/или снижение ДАД на ≥ 10 мм рт.ст., по сравнению с исходным) было одинаковым во всех группах. Меньшее число пациентов досрочно выбыли из исследования вследствие развития нежелательных явлений в группах лерканидипина (0,9%) и нифедипина (3,8%), по сравнению с группой фелодипина (4,5%). В целом, в данном исследовании не было выявлено различий по эффективности между лерканидипином и другими БКК дигидропиридинового ряда; тем не менее, профиль переносимости оказался лучше у лерканидипина, что подтверждается результатами более ранних исследований.

В то время как лерканидипин доказал свою эквивалентную эффективность по сравнению с другими БКК дигидропиридинового ряда, сохранялся вопрос о сопоставлении его эффективности с другими антигипертензивными средствами. Лерканидипин сравнивался с атенололом, каптоприлом и лозартаном у пациентов с артериальной гипертензией.

Таблица 3

Клинические исследования по лерканидипину у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией

Исследование	Пациенты (n)	Средний возраст (лет)	Лечение (мг)	Продолжительность (недель)	Среднее САД/ДАД исходно (мм рт.ст.)	Среднее САД/ДАД в конце (мм рт.ст.)
Barrios (2002) ²⁸	9059	63	Лер	12	160/95	141/83 ^{a, b}
Cafiero (1997) ¹⁹	295	56	Лер 10 ^c	48	162/99	150/90 ^{b, d}
Omboni (1998) ¹⁵	243	51	Плацебо Лер 2,5 Лер 5 Лер 10	4	155/99 154/98 155/99 156/99	150/95 147/89 145/91 ^e 144/90 ^e
Paterna (1997) ²⁹	50	52	Лер 20-40 ^t	12	171/115 164/115	139/86 ^{a, b} 138/86 ^{a, b}
Politicchio (1997) ²⁰	130	57	Лер 10 ^g Ниф-SR 20 2 р/сут ^g	16	163/101 163/101	151/91 ^b 151/91 ^b
Millar-Craig (2003) ³¹	222	71	Лер 10 ^h Лац 2 ^h	16	172/86 171/86	148/81 ^b 149/81 ^b
Romito (2003) ²¹	250	57	Лер 10 ^g Фел 10 ^g Ниф-GITS 30 ^g	8	155/99 155/99 155/99	141/87 ^{a, i} 138/85 ^{a, i} 142/86 ^{a, i}
De Giorgio (1999) ²²	20	57	Лер 20 Амл 10	8	162/101 166/104	141/88 ^{i, j} 142/94 ^{i, k}
Morisco (1997) ²⁵	204	53	Лер 10 ^g Ате 50 ^g	16	157/100 157/100	138/75 ^b 138/74 ^b
Barbagallo (1997) ²⁶	109	58	Лер 10 ^c Кап 25 2 р/сут ^m	12	161/100 159/100	138/80 ^l 140/80 ^l
James (2002) ²⁷	465	55	Лер 10 ^h Лоз 50 ^h	16	166/102 165/103	148/91 ^l

Примечание: Лер = лерканидипин, Амл = амлодипин, ате = атенолол, ДАД = диастолическое АД, фел = фелодипин, GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система, лац = лацидипин, лоз = лозартан, ниф-SR = нифедипин замедленного высвобождения, САД – систолическое АД. ^a – среднее АД на конец исследования; ^b – статистически достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с исходным; ^c – у не ответивших на терапию доза лерканидипина титровалась до 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами; ^d – среднее АД через 4 недели; ^e – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; ^f – доза титровалась до 40 мг в сутки в течение первых двух месяцев лечения; ^g – доза удваивалась через 4 недели у не ответивших на терапию; ^h – доза удваивалась через 8 недель у не ответивших на терапию; ⁱ – $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем; ^j – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем; ^k – значения p не представлены; ^m – доза титровалась до 37,5-50 мг с 4-недельными интервалами.

Сравнение лерканидипина с атенололом проводилось в рамках двойного слепого, многоцентрового, контролируемого исследования, в которое были включены 217 пациентов, с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст., подтвержденное двумя измерениями). Пациенты были рандомизированы в две группы, в которых им назначались лерканидипин 10 мг/сутки либо атенолол 50 мг/сутки 1 раз в день на протяжении 4 недель. Доза каждого из препаратов у пациентов, не ответивших на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст. или его снижение на < 10 мм рт.ст. от исходного) через 4 недели лечения, удваивалась. Комбинация исследуемых препаратов назначалась тем пациентам, кто не ответил на терапию через 8 недель. Было отмечено достоверное снижение АД и ДАД в обеих группах через 4 недели ($p < 0,01$). Примерно у 65% пациентов в группе лерканидипина и 75% пациентов в группе атенолола через 4 недели АД нормализовалось. Аналогичное увеличе-

ние числа ответивших на лечение отмечалось после двукратного повышения дозы в обеих группах, не ответивших на терапию (около 82% и 86% соответственно). Оба препарата хорошо переносились, хотя число нежелательных явлений было больше в группе лерканидипина (10,2%), по сравнению с группой атенолола (7,2%). Интересно, что частота нежелательных явлений оказалась ниже у пациентов, получавших большие дозы обоих препаратов. Как и ожидалось, частота сердечных сокращений снижалась в группе атенолола ($p < 0,01$). Лерканидипин не влиял на сердечный ритм за время исследования.

Лерканидипин также сравнивался с каптоприлом в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом 12-недельном исследовании, включавшем 109 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст., подтвержденное двумя измерениями). Лерканидипин в дозе 10 мг/сутки сравнивался с каптоприлом в дозе 50 мг/сутки, назначавше-

гося в 2 приема. Доза каждого препарата подбиралась в течение 4 недель у не ответивших на лечение с максимальными дозами 30 мг лерканидипина и 100 мг каптоприла. Было отмечено снижение ДАД на 11,8 мм рт.ст. и на 10,5 мм рт.ст. в группах лерканидипина и каптоприла соответственно ($p < 0,01$). САД снизилось на 14,7 мм рт.ст. и на 12,4 мм рт.ст. в группах лерканидипина и каптоприла соответственно ($p < 0,01$). Частота сердечных сокращений оставалась без изменений в обеих группах. Кроме того, не было выявлено различий по частоте нежелательных явлений между группами; оба препарата хорошо переносились.

Аналогичные результаты были получены в ходе рандомизированного, контролируемого 16-недельного исследования, в котором сравнивались лерканидипин 10 мг/сутки и лозартан 50 мг/сутки, на 465 пациентах с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Дозы каждого из исследуемых препаратов титровались у не ответивших на лечение пациентов через 8 недель. Нормального уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) в группе лерканидипина достигли 71% пациентов, а в группе лозартана — 65% ($p = 0,214$). Не было выявлено достоверных различий между пациентами, достигшими нормального уровня АД, при разделении их на подгруппы до 55 и старше 55 лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и головокружение, при этом их частота была одинаковой в обеих группах. Периферические отеки возникли у 3% пациентов в группе лерканидипина и у 1% — в группе лозартана.

В ходе многоцентрового открытого проспективного обсервационного исследования оценивались эффективность и переносимость лерканидипина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в рутинной клинической практике в течение 3 месяцев его приема 9059 пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией 1 и 2 степени (САД сидя 140–179 мм рт.ст. и/или ДАД сидя 90–109 мм рт.ст.). Было отмечено достоверное снижение среднего уровня АД через 3 месяца терапии ($p < 0,001$). Среди всех ответивших (ДАД < 90 мм рт.ст.) половина достигли целевых цифр АД уже через месяц, а за остальной период лечения еще 14%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (2,9%), периферические отеки (1,2%) и приливы к лицу (1,1%), большинство из которых были наиболее выражены в течение первого месяца лечения. К концу исследования 64% пациентов достигли уровня ДАД менее 90 мм рт.ст., а 32% — целевого уровня САД и ДАД ($< 140/90$ мм рт.ст.). Хотя исследование было открытым и обсервационным, его результаты сопоставимы с рандомизированными контролируемыми исследованиями. Тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом целевые уровни АД ниже ($< 130/85$ мм рт.ст.), обусловил меньший процент ответивших на лечение в данной подгруппе (16,4%). Тем не менее, при сопоставлении с результатами других опубликованных исследований, данное исследование еще раз подтвердило сложность достиже-

ния адекватного контроля АД при помощи монотерапии у пациентов с сахарным диабетом.

Лерканидипин в особых группах пациентов

В ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований изучались безопасность и эффективность лерканидипина в различных популяциях. В рамках 1-годичного многоцентрового, двойного слепого исследования в параллельных группах оценивались эффективность и переносимость амлодипина, лерканидипина и лацидипина у 828 пожилых пациентов (возраст ≥ 60 лет) с артериальной гипертензией. Лацидипин, другой высоколипофильный БКК дигидропиридинового ряда, одобренный для использования за пределами США, показал медленное начало действия и назначался 1 раз в сутки для лечения артериальной гипертензии. Пациенты были рандомизированы в группы приема лерканидипина 10 мг/сутки, амлодипина 5 мг/сутки и лацидипина 2 мг/сутки; если АД сохранялось на уровне 140/90 мм рт.ст. и выше, сначала доза исследуемого препарата удваивалась, а затем к терапии добавлялся эналаприл или атенолол (плюс диуретик, при необходимости). Частота периферических отеков (первичная конечная точка) была выше в группе амлодипина (19%), чем в группе лерканидипина (9,3%) и группе лацидипина (4,3%) ($p < 0,001$). Большинство данных эпизодов произошли в первые 6 месяцев лечения; большее число пациентов выбыло из исследования из-за развития нежелательных явлений в группе амлодипина (8,5%), по сравнению с группой лерканидипина (2,1%) и лацидипина (1,4%). Во всех группах лечения происходило достоверное снижение САД и ДАД, измеряемое в положении сидя и стоя, однако различий по степени его снижения между группами не было. Интересно, что не было зафиксировано различий по величине антигипертензивного эффекта у пациентов с наличием периферических отеков и без отеков ($p = 0,4452$; отеки, $p = 0,1011$; лечение отеков, $p = 0,5452$). В целом, результаты данного исследования показали, что лерканидипин обладает антигипертензивным эффектом, сопоставимым с другими БКК дигидропиридинового ряда; тем не менее, на фоне терапии лерканидипином реже возникали периферические отеки.

Исследование ELLE (Elderly and Lercanidipine) было рандомизированным, многоцентровым, двойным слепым в параллельных группах и включало 324 пациента в возрасте 65 лет и старше. Пациенты получали лерканидипин 5 мг/сутки, лацидипин 2 мг/сутки либо нифедипин-GITS 30 мг/сутки на протяжении 6 месяцев. Пациенты расценивались как достигшие целевых цифр АД, если ДАД снижалось менее 90 мм рт.ст. и как ответившие на терапию, если ДАД снижалось как минимум на 10 мм рт.ст. от исходного уровня. Дозы увеличивались вдвое у пациентов, не ответивших на антигипертензивную терапию в

течение 2-х недель; эта доза затем сохранялась в течение всего периода исследования. Через 2 недели терапии доза препарата была увеличена у 14% пациентов в группе лерканидипина, у 19% — в группе лацидипина и у 11% — в группе нифедипина ($p=n/d$). Число пациентов, ответивших на лечение и с нормализованным АД, было выше в группах лерканидипина и нифедипина, по сравнению с группой лацидипина ($p<0,001$). Снижение САД было сопоставимо во всех трех группах. Тем не менее, снижение ДАД в группе лерканидипина ($-18,3$ мм рт.ст.) было сопоставимо с группой нифедипина ($-17,7$ мм рт.ст.), но больше, чем в группе лацидипина ($-16,6$ мм рт.ст.; $p<0,01$). Частота нежелательных явлений в группе лерканидипина была 19,4%, в группе лацидипина — 27,1% и в группе нифедипина — 28,4% (значения p не приводятся). Так, отеки реже возникали в группе лерканидипина (2,8%) по сравнению с группой лацидипина (7,5%) и группой нифедипина (10,1%) (значения p не приводятся). Данное исследование показало, что антигипертензивный эффект лерканидипина сопоставим с нифедипином, но превосходит лацидипин. Низкая частота развития нежелательных явлений на фоне приема лерканидипина в данных исследованиях на пожилых пациентах позволяет полагать, что они возникают с той же частотой, что и у более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Agrawal et al. сравнивали эффективность и безопасность лерканидипина и гидрохлортизида, добавляемых к лечению эналаприлом у пациентов с сахарным диабетом и неконтролируемой артериальной гипертензией. В данное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах было включено 174 пациента (возраст 18–80 лет) с хорошо контролируемым сахарным диабетом 1 или 2 типа и мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Пациентам, включенным в исследование, антигипертензивная терапия либо никогда не прежде не проводилась, либо не давала желаемого результата. Уровни САД и ДАД определялись как среднее арифметическое трех последовательных измерений при помощи ртутного сфигмоманометра после 10 минут нахождения в положении сидя в покое. Измерения АД проводились на обеих руках; для последующих измерений использовалась рука с наибольшим АД. Пациенты исходно получали эналаприл в дозе 20 мг/сутки на протяжении 4 недель. Пациенты, не ответившие на монотерапию эналаприлом, получали комбинированную терапию лерканидипином 10 мг/сутки и гидрохлортиазидом 12,5 мг/сутки. Ответ на лечение определялся как снижение ДАД не менее чем на 10 мм рт.ст. от исходного уровня и/или ДАД менее 90 мм рт.ст. На лерканидипине АД снижалось в среднем на 9,3 мм рт.ст., в сравнении с 7,4 мм рт.ст. на гидрохлортиазиде. Через 20 недель комбинированной терапии 69,6% пациентов

на лерканидипине и 53,6% на гидрохлортиазиде ответили на лечение (различия между группами были не достоверными: $p>0,05$), таким образом, продемонстрировав не меньшую эффективность лерканидипина, в сравнении с гидрохлортиазидом. В группе лерканидипина было зафиксировано 4 нежелательных явления (сердцебиение, тахикардия, повышенная нервозность и приливы к лицу), в группе гидрохлортизида — 3 (аритмии, сердцебиение, психическое расстройство); все они были слабой или умеренной интенсивности. Хотя в данном исследовании лерканидипин использовался в комбинированной терапии, доза эналаприла не была максимальной и не ответившие на комбинированную терапию не получали максимальных доз дополнительных препаратов. Если бы включались пациенты с более тяжелой артериальной гипертензией, то это могло бы позволить использовать максимальные дозы эналаприла и подбирать дозу дополнительной терапии, что больше бы отражало реальную клиническую практику при лечении больных артериальной гипертензией. Комбинация ингибитора АПФ и лерканидипина оказалась не менее эффективной, чем хорошо изученной комбинации ингибитора АПФ и гидрохлортизида.

В исследовании ZAFRA (Zandip en Funcion Renal Alterada) оценивалась безопасность лерканидипина у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Вторичной задачей исследования была оценка нефропротективного эффекта данного БКК дигидропиридинового ряда у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые прежде получали лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА). В данное открытое многоцентровое исследование было включено 203 пациента с уровнем креатинина выше 1,4 мг/дл у мужчин и выше 1,2 мг/дл у женщин, либо клиренсом креатинина менее 80 мл/мин. Для включения в исследование пациенты должны были до его начала получать терапию ингибитором АПФ (иАПФ) или БРА (по критериям ВОЗ-ISH $\geq 130/85$ мм рт.ст. для пациентов с заболеваниями почек). АД определялось как среднее арифметическое 2 измерений при помощи ртутного сфигмоманометра с 3-минутными интервалами в положении сидя. Нефропротективный эффект лерканидипина оценивался посредством определения уровня креатинина плазмы, клиренса креатинина и степени протеинурии на каждом визите. Уровень креатинина плазмы измерялся при помощи стандартных лабораторных наборов, в то время как клиренс креатинина рассчитывался после сбора суточной мочи, которая применялась также для определения величины протеинурии.

Лерканидипин в дозе 10 мг/сутки назначался всем пациентам, которые затем приглашались на визиты через 1, 3 и 6 месяцев. Если через месяц АД не становилось нормальным, к терапии добавлялся альфа-или бета-адреноблокатор. Данная подгруппа пациен-

тов затем приглашалась на визит еще через 30 дней. Если АД, по-прежнему, не было нормальным, пациенты могли быть исключены из исследования по решению исследователя. САД и ДАД достоверно снижались на терапии лерканидипином через 1, 3 и 6 месяцев лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Через 6 месяцев 42,3% пациентов достигли нормальных значений АД, а 41,5% пациентов потребовалось добавление третьего антигипертензивного препарата ($p < 0,001$). Протеинурия снизилась с $3,5 \pm 3,2$ г/сутки исходно до $2,8 \pm 2,8$ г/сутки в конце периода лечения ($p = 0,0155$). Клиренс креатинина увеличился с $41,8 \pm 16$ мл/мин исходно до $45,8 \pm 18$ мл/мин к концу периода лечения ($p = 0,019$).

Не было отмечено возникновения периферических отеков. В обсуждении авторы отмечают, что сопутствующая терапия иАПФ или БРА могли оказать влияние на данный результат, поскольку вазодилатационные отеки на фоне приема БКК дигидропиридинового ряда хорошо регрессируют на препаратах, расширяющих посткапиллярные сосуды (например, иАПФ и БРА). На основании данных результатов, можно констатировать, что лерканидипин эффективно снижал АД и хорошо переносился пациентами с почечной недостаточностью. Несмотря на статистическую достоверность результатов, лерканидипин оказывал минимальное влияние на степень протеинурии и клиренс креатинина при использовании в комбинации с иАПФ или БРА.

Нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления на фоне приема лерканидипина аналогичны тем, что возникают при назначении других БКК дигидропиридинового ряда. К ним относят отеки, головную боль, астению, головокружение, сердцебиение, приливы к лицу и тахикардию. Нежелательные явления, связанные с периферической вазодилатацией, такие как отеки голеней и стоп, встречаются реже на фоне приема лерканидипина, по сравнению с амлодипином и нифедипином замедленного высвобождения. Частота отеков в плацебо-контролируемых исследованиях колебалась от 2% до 11% на амлодипине, 17% на фелодипине, 0,6% на лерканидипине и 3,3% на плацебо. Следует помнить о том, что многие из этих исследований были открытыми.

В недавно проведенном исследовании, в котором лерканидипин с гидрохлортиазидом использовались в качестве дополнения к эналаприлу, лерканидипин хорошо переносился, а частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой на гидрохлортиазиде. Кроме того, в альтернирующем исследовании с лерканидипином пациенты, у которых возникали нежелательные явления на фоне приема других БКК дигидропиридинового ряда, таких как амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS и нитрендипин, пере-

водились на терапию лерканидипином в течение 4 недель, а потом возвращались на прежнюю терапию в течение 4 недель. На фоне лечения лерканидипином частота нежелательных явлений, включая отеки, приливы к лицу, головную боль, крапивницу и головокружение, достоверно снижалась на 46, 51, 53 и 26% соответственно ($p < 0,001$). Интересно, что частота данных нежелательных явлений вернулась к исходному или почти к исходному уровню при переводе пациентов на начальную терапию.

В обсервационном исследовании, включавшем более 9000 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, общая частота нежелательных явлений на лерканидипине была сравнительно низкой — 6,5%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были головная боль (2,9%), периферические отеки (1,2%), приливы к лицу (1,1%) и головокружение (0,6%). Аналогичные результаты были получены в подгруппе, включавшей 1267 пациентов, у которых возникли нежелательные явления на прием других препаратов, включая ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы и другие до назначения лерканидипина.

Дозы и назначение

Наиболее часто в клинических исследованиях лерканидипин назначался в дозах 10–30 мг/сутки, что было безопасно и эффективно у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: повышение дозы выше 20 мг/сутки дополнительного преимущества не дает. В странах, где лерканидипин имеется на рынке, рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки как минимум за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг 1 раз в сутки у пациентов, у которых не наступает желаемого эффекта через 2 недели с момента начала терапии. Противопоказания к применению лерканидипина включают гиперчувствительность к лерканидипину; беременность и лактацию, применение препарата женщинами детородного возраста без эффективной контрацепции, нелеченная застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия; обструкция выносящего отдела левого желудочка; перенесенный инфаркт миокарда в течение последнего месяца; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; совместное назначение препарата с мощными ингибиторами цитохрома CYP3A4 — циклоспорином и грейпфрутовым соком.

Место в терапии

В отсутствии новых показаний и пересмотренных клинических рекомендаций за последние 3 года не было отмечено достоверного роста назначений блокаторов кальциевых каналов. Лерканидипин оказался столь же эффективным, что и другие БКК дигидропиридинового ряда, а также целый ряд других антигипертензивных средств. Его преимуществом является меньшее

число нежелательных явлений (в частности, отеков), по сравнению с другими представителями дигидропиридинового ряда. Хотя выбор лерканидипина для лечения артериальной гипертензии является рациональным, необходимо также помнить о назначении препаратов других классов, включая бета-адреноблокаторы и иАПФ.

Заключение

Принимая во внимание экономические затраты на лечение артериальной гипертензии и ее осложнений, связанных с неконтролируемым АД, очевидно, что ведется поиск адекватных подходов для лечения АГ. Комбинированная терапия назначается в тех случаях, когда сложно достичь целевых цифр АД при помощи монотерапии. Ограничивающими факторами длительной терапии также могут быть: плохая переносимость, наличие противопоказаний, ограничения в применении и стоимость. Дигидропиридиновые БКК часто используются в комбинированной терапии АГ, но их применение ограничено нежелательными явлениями,

включающими отеки голеней и стоп, головные боли и головокружение. Лерканидипин, новый блокатор кальциевых каналов (БКК), имеет постепенное начало и большую продолжительность действия и может нивелировать некоторые перечисленные ограничения. На основе тщательного анализа литературных данных сделан вывод, что лерканидипин демонстрирует антигипертензивную эффективность, сопоставимую с БКК дигидропиридинового ряда и другими антигипертензивными средствами. Тем не менее, лерканидипин отличается от других представителей дигидропиридинового ряда меньшей частотой нежелательных явлений, преимущественно за счет своей высокой липофильности, коэффициента распределения в мембране и постепенного начала действия.

Необходимо принимать во внимание тот факт, что большинство исследований по лерканидипину были открытыми, и оценка результатов должна проводиться с учетом этого обстоятельства; тем не менее, информация, представленная в данной статье, заслуживает интереса.

Abstract

Aim: To search the literature assessing lercanidipine effectiveness, tolerability, and benefits in arterial hypertension (AH) treatment.

Data sources: The literature search was performed using MEDLINE (1966 – September 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 – September 2006), and Current Contents/Clinical medicine (Week 24, 2005 – Week 30, 2006). Medication instructions were also studied for lercanidipine, nifedipine, and amlodipine, to compare adverse event information.

Study and data selection: The English-language papers presenting clinical trials, abstracts, and literature reviews were included.

Data synthesis: Lercanidipine is a new dihydropyridine calcium antagonist (CA), used for AH treatment. Although the medication is not available in USA, it is widely used in other countries. In two randomised controlled studies, including 400 patients with mild to moderate AH, lercanidipine effectiveness was similar to that in two other dihydropyridine CA – felodipine and slow-release nifedipine, as demonstrated by a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) levels after four weeks. In a longer study (12 months), lercanidipine (10 mg/d) normalised BP in 49% of the patients as soon as after 4 weeks of the therapy. A post-marketing study, including 9500 patients, confirmed the previous results: in 64%, DBP level reached 90 mm Hg or lower, and in 32%, BP was controlled (<140/90 mm Hg). In elderly patients, lercanidipine, similar to lacidipine and nifedipine, demonstrated a decrease in DBP comparable to that for nifedipine (-18,3 and -17,7 mm Hg, respectively). In contrast to the other dihydropyridine CA, lercanidipine is characterized by lower rates of adverse effects (lower leg edema, in particular). One study showed that fewer participants stopped their treatment due to adverse effects in the lercanidipine (0,9%) and nifedipine (3,8%) groups than in the felodipine group (4,5%). Lercanidipine also demonstrated antihypertensive activity similar to that in other antihypertensive medications, such as atenolol, captopril, and losartan.

Conclusions: Lercanidipine could be used as a first-choice medication for AH treatment, since the available literature data confirm its comparative effectiveness and better tolerability, comparing to other antihypertensive agents. Further randomised double-blind clinical trials should be performed to clarify the place of lercanidipine among other medications for AH treatment.

Key words: Calcium antagonist, dihydropyridine, arterial hypertension, lercanidipine.

Поступила 03/08 – 2009

ЛЕКЦИИ

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ, СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ*Миллер О.Н.^{1*}, Белялов Ф.И.²*Новосибирский государственный университет¹; Иркутский государственный университет²**Введение**

По нашему мнению, медикаментозная терапия нарушений сердечного ритма не должна сводиться к беспрекословному выполнению схем, обрисованных в современных Рекомендациях, поскольку в большинстве случаев пациенты резко отличаются друг от друга по частоте, продолжительности и характеру купирования аритмий, которые, к тому же, могут спонтанно изменяться со временем. С другой стороны, фармакология описанных препаратов гораздо сложнее, а количество исследований куда больше, чем количество собственно лекарств, тем более что некоторые из антиаритмических препаратов (ААП) никогда не присутствовали на фармацевтическом рынке России. “Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации”, которые в 2006 году утверждены как стандарты Общероссийской общественной организации “Российское общество скорой медицинской помощи”, адаптированы к запросам и возможностям амбулаторно-поликлинических учреждений и хорошо известны.

Обязательные условия применения рекомендаций по неотложной кардиологической помощи:

1. Соответствие выбранных рекомендаций конкретной клинической ситуации.
2. Учет специфики неотложного состояния и индивидуальных особенностей больного для внесения обоснованных изменений.
3. Применение рекомендаций в рамках компетенции и оснащения медицинского персонала.
4. Применение минимально достаточного количества лекарственного средства и в минимально достаточных дозах, использование лекарственных препаратов и способов их введения, которые можно контролировать.
5. Учет противопоказаний, взаимодействий и побочных эффектов применяемых средств.
6. Оказание неотложной помощи в максимально ранние сроки и в минимально достаточном объеме.
7. Своевременная, “из рук в руки”, передача больного врачу скорой медицинской помощи.

Эпидемиология ФП

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма.

Частота ФП в популяции составляет 0,4-1% и увеличивается с возрастом пациентов. Персистирующая форма встречается в $\approx 40\%$ всех случаев ФП. Сама по себе, ФП, не относится к фатальным нарушениям ритма сердца, связанных с высоким риском внезапной аритмической смерти, в отличие от желудочковых аритмий. Однако имеется одно исключение — это ФП у больных с манифестирующим синдромом WPW, что может привести к чрезвычайно выраженной тахисистолии желудочков и закончиться их фибрилляцией.

В последние два десятилетия частота госпитализаций пациентов с ФП увеличилась в 2–3 раза, что связывают с постарением населения, увеличением распространенности хронической сердечной недостаточности, а также более частым использованием приборов для мониторингирования электрокардиограммы. У 10-40% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) регистрируется фибрилляция предсердий, которая снижает переносимость физических нагрузок и ухудшает прогноз (SOLVD). При этой аритмии исчезает систола предсердий, и сердечный выброс снижается примерно на 25%. Кроме того, тахикардия приводит к уменьшению наполнения левого желудочка во время непродолжительной диастолы и снижению ударного объема крови.

В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу два основных направления в лечении больных с рецидивирующей ФП: восстановление синусового ритма и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП. Результаты многоцентровых исследований *RACE* и *AFFIRM* не обнаружили достоверных отличий в прогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП, а также пациенты не отличались по риску госпитализаций в связи с ухудшением сердечной недостаточности.

Итак, существуют две принципиальные стратегии в лечении больных с ФП:

- восстановление синусового ритма с помощью медикаментозной либо электрической кардиоверсии и последующая профилактика рецидива ФП (*rhythm control*).
- контроль ЧЖС в сочетании с антикоагулянтной или антиагрегантной терапией при сохраняющейся ФП (*rate control*).

Выбор наиболее рациональной стратегии у каждого конкретного пациента зависит от многих факторов, и далеко не последнюю роль в этом играет форма ФП.

Согласно международным рекомендациям (ACC/AHA/ESC, 2006), выделяют следующие формы ФП:

1. впервые возникающая: пароксизмальная или персистирующая
2. рецидивирующая: пароксизмальная или персистирующая
3. постоянная

Комментарии по поводу классификации ФП по длительности

1. В случае первой регистрации аритмии, ее обозначают как **впервые возникшую**, хотя нельзя исключать предшествующие бессимптомные эпизоды. При двух и более эпизодах ФП аритмия квалифицируется как **рецидивирующая**. Впервые возникшая и рецидивирующая формы дополнительно описываются как пароксизмальная или персистирующая.

2. При **пароксизмальной** форме происходит спонтанное восстановление синусового ритма обычно в период до 7 дней (включительно). До 60–70% синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24–48 часов.

3. Если для купирования аритмии требуется медикаментозная или электрическая кардиоверсия, или она сохраняется более 7 суток, ФП называют **персистирующей**.

4. Выделяют также **длительную (longstanding) персистирующую** ФП, сохраняющуюся более 1 года в связи с возможностью устранения аритмии с помощью инвазивного лечения (HRS/EHRA/ECAS, 2007).

5. Если у пациента встречаются как пароксизмальные, так и персистирующие эпизоды ФП, то в диагноз вносится та форма, которая проявляется у больного чаще.

6. **Постоянная** ФП сохраняется длительное время при отсутствии эффекта кардиоверсии или при решении не восстанавливать синусовый ритм.

Примеры формулировки диагноза:

1. Идиопатическая впервые возникшая пароксизмальная фибрилляция предсердий, тахисистолическая (или нормо- или брадисистолическая) форма.

2. ИБС: стабильная стенокардия II ФК, ПИКС (2007), синдром слабости синусового узла (тахибрадикардии): отказ синусового узла с приступами МАС, рецидивирующая персистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма.

3. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертония II степени, риск 4. Персистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. Дислипидемия. ХСН IIА. II ФК (NYHA).

4. Хроническая ревматическая болезнь сердца: тяжелый стеноз митрального клапана, постоянная фиб-

рилляция предсердий, тахисистолическая форма. ХСН III ФК, IIБ ст.

Догоспитальный этап

Врачу на этапе первого контакта с пациентом, имеющим ту или иную форму фибрилляцию предсердий, необходимо решить несколько достаточно сложных вопросов:

1. Нуждается ли данный больной в восстановлении синусового ритма, или ему требуется медикаментозная коррекция ЧЖС (учитывается форма фибрилляции предсердий, ее длительность, размеры левого предсердия, наличие тромбоэмболических осложнений в анамнезе, наличие электролитных расстройств и заболевания щитовидной железы и др.).

2. Оценить безопасность восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе: наличие клапанных пороков сердца, тяжелых органических поражений миокарда (постинфарктный кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, выраженная гипертрофия миокарда), заболеваний щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз), наличие и тяжесть хронической сердечной недостаточности.

3. Если пациент нуждается в восстановлении синусового ритма, то нужно ли это делать на догоспитальном этапе, либо эта процедура должна проводиться в плановом порядке в стационаре после необходимой подготовки.

4. Если пациент нуждается в восстановлении синусового ритма на догоспитальном этапе, необходимо выбрать способ его восстановления: медикаментозная или электрическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ).

Решение вопроса о необходимости восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе зависит, в первую очередь, от сочетания 2-х факторов: формы фибрилляции предсердий, и от наличия и тяжести расстройств гемодинамики и/или ишемии миокарда.

Показания к восстановлению синусового ритма на догоспитальном этапе:

1. Длительность ФП < 48 часов (алгоритм 1).
2. Длительность ФП > 48 часов в сочетании с (алгоритм 2):
 - выраженной одышкой и влажными хрипами в легких;
 - артериальной гипотензией < 90/60 мм рт. ст., вызванной тахиаритмией;
 - ангинозными болями, признаками ишемии миокарда на ЭКГ (депрессия ST, подъем ST, отрицательный зубец T);
 - ЧСС > 250 в 1 мин

Показания к госпитализации

1. Впервые выявленная ФП.



Алгоритм 1. Алгоритм действия на догоспитальном этапе при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий длительностью менее 48 часов.

2. Пароксизмальная ФП, при безуспешности медикаментозной кардиоверсии.

3. Пароксизмальная ФП, сопровождавшаяся расстройствами гемодинамики или ишемией миокарда, которую удалось купировать медикаментозно либо с помощью электрической кардиоверсии.

4. При развитии осложнений антиаритмической терапии.

5. Часто рецидивирующие пароксизмы ФП (для подбора антиаритмической терапии).

6. При постоянной форме фибрилляции предсердий госпитализация показана при высокой тахикардии, нарастании сердечной недостаточности (для коррекции медикаментозной терапии).

Электрическая кардиоверсия и/или ЭИТ

Дефибрилляцию аппаратами с монофазной формой импульса осуществляют электрическим разрядом с энергией 200 Дж, бифазной – 120-200 Дж.

Для амбулаторно-поликлинических учреждений актуальны два типа дефибрилляторов:

1. Наружные неавтоматические ручные дефибрилляторы для проведения электрической дефибрилляции и электроимпульсной терапии (ЭИТ) медицинским персоналом.

2. Автоматические внешние дефибрилляторы для проведения дефибрилляции медицинским и не медицинским персоналом.

3. В большинстве ЛПУ достаточно наличия **автоматических внешних дефибрилляторов**, которые сами (причем с очень высокой точностью) определяют потребность в проведении электрической дефибрилляции и ее параметры.

4. В крупных лечебно-профилактических учреждениях могут быть уместны “классические” наружные неавтоматические дефибрилляторы. Работая с ними, следует учитывать, что при проведении ЭИТ особое значение имеет форма импульса дефибриллятора (монофазная или бифазная).

5. Воздействие биполярным импульсом более эффективно и меньше повреждает миокард, чем монополярным. Поэтому при работе с дефибрилляторами, генерирующими монофазный импульс, используют энергию разряда от 200 до 360 Дж, а при использовании биполярных импульсов – от 120 до 200 Дж.

Методика проведения дефибрилляции при ФП

1. Энергия начального разряда при использовании синхронизированного дефибриллятора (электрическая кардиоверсия) составляет 120 Дж, при использовании не синхронизированного – 200 Дж.

2. При неэффективности первого разряда, мощность энергии увеличивается каждый раз на 100 Дж до достижения максимума (360 или 400 Дж).

3. Интервал между двумя последовательными разрядами не должен быть менее 1 минуты.

4. Непосредственно перед ЭИТ ввести фентанил 0,05 мг, либо анальгин 2,5 г/в.



Алгоритм 2. Алгоритм действий на догоспитальном этапе при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий длительностью более 48 часов.

Таблица 1

Рекомендации АСС/АНА/ESC (2006) по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью менее 7 дней, включительно (пароксизмальная форма)

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Флекаинид	Внутрь или в/в	I	A
Ибутилид	В/в	I	A
Пропафенон	Внутрь или в/в	I	A
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	В/в	IIb	B
Прокаинамид	В/в	IIb	B
Хинидин	Внутрь	IIb	B
Не следует применять			
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	A
Соталол	Внутрь или в/в	III	A
Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей.			

Комментарии:

1. Если обобщить табличные данные по классу рекомендаций и уровню доказательств, оценить наличие ААП на Российском фармацевтическом рынке, то будет понятно, что из имеющихся в арсенале лекарственных средств, при пароксизмальной ФП следует использовать **пропафенон и/или амиодарон**.
2. С другой стороны, не надо упорствовать, если пациент указывает на то, что именно новокаиномид, вводимый в/в купирует эпизоды ФП.
5. Ввести больного в медикаментозный сон (диазепам 5 мг в/в и по 2 мг каждые 1-2 мин до засыпания).
6. Проконтролировать сердечный ритм
7. Синхронизировать электрический разряд с зубцом R на ЭКГ (при относительно стабильном состоянии больного).
8. Провести ЭИТ (при трепетании предсердий и монофазной форме импульса, мощность разряда — 50 Дж).

Какие препараты использовать при пароксизмальной форме ФП? (Табл 1, 2)

Несомненно, мы с Вами понимаем, что **некоторых ААП в России на фармацевтическом рынке нет** и, возможно, не будет в ближайшее время, хотя у этих антиаритмиков очень высокий уровень доказательств при купировании ФП. Поэтому в данных методических рекомендациях говорится о дозах и способах применения только тех, лекарственных средств, которые имеются в арсенале врачей скорой помощи или лечебно-профилактических учреждениях.

Пропафенон (Пропанорм*)

Альтернативой тактики лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления ритма не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях — **стратегия “таблетка в кармане”**. Использование антиаритмической терапии *per os* для восстановления ритма, может значительно улучшить

качество жизни пациентов с персистирующей формой ФП.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании синусового ритма и **согласно последним “Рекомендациям по диагностике и лечению ФП”, пропафенон относится к препаратам первого ряда** для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (Класс I, уровень доказательности A).

Преимущества использования стратегии “таблетка в кармане”:

1. Наиболее эффективна у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда тактика лечения может сводиться только к назначению купирующей антиаритмической терапии.
2. Быстрое восстановление синусового ритма после приема пропафенона (эффективность 56-83%), отсутствие тяжелых побочных эффектов.
3. Отсутствие необходимости в госпитализации, что позволяет значительно улучшить качество жизни больных.
4. Самостоятельно купировать аритмию самим больным в амбулаторных условиях, уменьшая стоимость затрат на медицинское обслуживание.
5. Первый прием нагрузочной дозы пропафенона (Пропанорма*) должен быть произведен под наблюдением лечащего врача, после чего можно рекомендовать использовать пропафенон (Пропанорм*) амбулаторно для купирования пароксизмов ФП.

Таблица 2

Рекомендации ACC/АНА/ESC (2006) по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью более 7 дней (персистирующая форма)

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Внутрь	I	A
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A
Ибутилид	В/в	IIa	A
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	В/в	IIb	B
Флекаинид	Внутрь	IIb	B
Прокаинамид	В/в	IIb	C
Пропафенон	Внутрь или в/в	IIb	B
Хинидин	Внутрь	IIb	B
Не следует применять			
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	B
Соталол	Внутрь или в/в	III	B
Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей.			

6. Абсолютными противопоказаниями для назначения пропафенона являются дисфункция сино-атриального или АВ узлов, блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, синдром Бругады, острый коронарный синдром (ОКС) и декомпенсированная ХСН.

7. Относительными противопоказаниями для его назначения могут быть хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – бронхиальная астма и обструктивный бронхит.

Эффективность стратегии “таблетка в кармане”

Доказательная медицина:

1. Эффективность однократного приема *per os* 450-600 мг пропафенона по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет 56%-83% (Borjari G, Biffi M, Sarucci A, et al., 1997)

2. Эффективность приема пропафенона *per os* для купирования пароксизма ФП – 76%.

3. Применение *per os* пропафенона в дозе 600 мг восстанавливало ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП (Sarucci A., et al., 1999)

4. Исследования с использованием нагрузочной дозы пропафенона *per os* показали наиболее высокую эффективность препарата при купировании пароксизмов ФП продолжительностью до 24 часов, при этом время восстановления ритма по данным различных авторов составило 2-4 часа.

5. Одним из наиболее масштабных исследований, изучавших эффективность пероральной нагрузочной дозы пропафенона при купировании пароксизмов ФП, является мета-анализ, в котором было показано, что при назначении *per os* 600 мг пропафенона синусовый ритм в течение первых 4 часов восстановили 41% больных, что было достоверно выше при сравнении с приемом *per os* амиодарона.

В России наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропафенона (Пропанорма*) в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование **ПРОМЕТЕЙ** (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий, 2007) с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП. В многоцентровом Российском исследовании синусовый ритм восстановлен в 80,2% случаев при использовании Пропанорма* и стратегии “таблетка в кармане”.

Новокаионамид (Прокаинамид) 10% раствор

- Обычно доза составляет 1000-1200 мг, которую следует в 2-10 раз развести физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы

- Вводится препарат в/в медленно со скоростью 20-30 мг/мин (не более 50 мг/мин!!!), т. е. общая длительность инфузии должна быть не менее 20-30 мин (а 10 мин, как это часто рекомендуют в России!!!)

- В “идеале” должна проводиться непрерывная запись ЭКГ. При невозможности непрерывного мониторингирования (большой расход пищевой ленты), тем не менее больной обязательно должен быть подключен к ЭКГ аппарату с периодическим его включением.

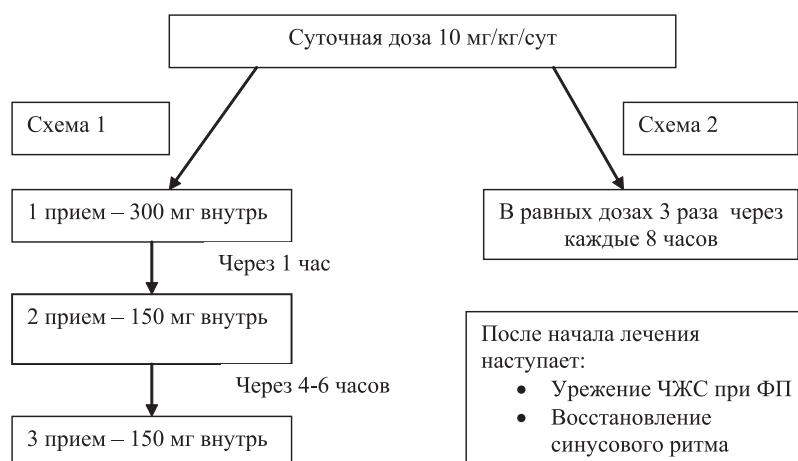
- Введение препарата прекращают при уширении комплекса QRS и удлинении интервала QT более чем на 25%.

- В случае появления нарушений внутрижелудочковой проводимости ($QRS \geq 0,12$ с) немедленно вводят натрий гидрокарбонат (сода) 4% раствор в дозе 50-100 мл в/в струйно (снимает токсическое действие новокаионамида на систему Гиса-Пуркинье).



Тактика применения пропafenона (Пропанорма*) при ФП

ACC/ANA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2006;27:1995



Схемы использования пропafenона (Пропанорма*) в таблетках

Амиодарон (Кордарон) 150 мг в 1 ампуле

- Внутривенно: 5-7 мг/кг веса в течение 10-15 минут на 5% растворе глюкозы или в течение 30-60 минут на поляризующей смеси (например, при массе тела 60 кг, вводить 300 мг препарата внутривенно в течение 10-15 минут или в виде инфузии в течение 30-60 минут)

- Если эпизод ФП не купировался назначается амиодарон в таблетированной форме до общей дозы 10 г (схему назначения препарата смотри ниже)

- При наличии ХСН: амиодарон 150 мг внутривенно за 10-15 мин

Схема назначения Амиодарона внутрь (для восстановления синусового ритма):

- Внутрь (в стационаре):** 1,2-1,8 г (1200-1800 мг) в день в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза

- Например: Если Вы назначаете 6 таблеток в день, то длительность приема может составлять ≈ 8

дней (без перерывов). Следить за интервалом QT. При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе

- Например, если Вы назначили 9 таблеток в день, то длительность может быть ≈ 5-6 дней. При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе

- Внутрь (амбулаторно):** 600-800 мг (т. е. по 3 или 4 таблетки в день в несколько приемов до общей дозы 10 г (длительность приема от 12 до 16 дней). При удлинении QT интервала на 10-15% перейти на поддерживающую дозу

Анализ интервала QT: Формула Базетта: $QTc = QT / \sqrt{RR}$

- Дисперсия интервала QT – это разница между Max и Min интервалом QT

- Субанализ Роттердамского исследования свидетельствует, что увеличение QTd свыше 60 мс у пожилых людей является достоверным предиктором кардиальной смерти (1998)

Таблица 3

**Острые ситуации:
внутривенные препараты для контроля ЧЖС у больных с ФП**

Препарат	Насыщающая доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Острые ситуации: контроль ЧЖС у больных без ДПП			
Дилтиазем (I, B)	0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин	2-7 мин	Инфузия 5-15 мг в час в/в
Эсмолол (I, C)	500 мкг/кг в/в в течение 1 мин	5 мин	60-200 мкг/кг/мин в/в
Метопролол (I, C)	2,5-5,0 мг в/в болюсно в течение 2 мин; до 3-х доз	5 мин	Не применимо
Пропранолол (I, C)	0,15 мкг/кг в/в	5 мин	Не применимо
Верапамил (I, B)	0,075-0,15 мг/кг в/в в течение 2 мин	3-5 мин	Не применимо
Контроль ЧЖС у больных с ДПП			
Амиодарон (IIa, C)	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Дигоксин (I, B)	0,25 мг в/в каждые 2 часа, до 1,5 мг	60 мин и более	0,125-0,25 мг/сут в/в или внутрь
Амиодарон (IIa, C)	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в

Примечание: в таблицу включены лишь наиболее типичные бета-блокаторы, однако можно использовать и другие бета-блокаторы в соответствующих дозах

Хинидин

• Условие — отсутствие признаков ХСН и ПИКС

• Внутрь: 750-1500 мг (4-8 таблеток хинидина дурулес по 200 мг) в несколько приемов в течение 6-12 часов, обычно в сочетании с препаратом, снижающим ЧСС (верапамил, дилтиазем) с эффективностью 87% (Кушаковский М.С., 2000)

• Использование нагрузочной дозы хинидина для восстановления синусового ритма рекомендуется не всеми

• Хинидин следует принимать с осторожностью

При постоянной форме ФП, сопровождающейся тахисистолией желудочков на догоспитальном этапе целесообразно ограничиться медикаментозной терапией, направленной на урежение ЧЖС, уменьшения признаков левожелудочковой недостаточности, коррекции АД и купирование болевого синдрома, если таковые имеют место при ФП, и последующей госпитализацией больного.

Критерии контроля ЧЖС при ФП

ЧЖС считается контролируемой, когда она варьирует между 60 и 80 ударами в минуту в покое и 90-115 ударов при умеренной ФН.

Чаще всего при впервые выявленной ФП применяется следующая тактика:

1. Контроль ЧЖС по мере необходимости, чаще всего, с помощью β -адреноблокаторов и/или дигоксина.
2. Антикоагулянты (варфарин) или дезагреганты (ацетилсалициловая кислота) для профилактики тромбэмболических осложнений.
3. Обсуждение вопроса антиаритмической терапии.
4. Обсуждение вопроса о целесообразности восста-

новления синусового ритма (см. ниже таблицу 5 “Обстоятельства...”).

5. После восстановления синусового ритма на 1 месяц назначается ААП с целью предупреждения рецидива ФП (длительная терапия не требуется) и антикоагулянт или дезагрегант.

Стационарный этап

Задачи стационарного этапа

1. Лечение осложнений, связанных с тахикардией (уменьшение признаков сердечной недостаточности и ишемии миокарда, если таковые имели место).

2. Решение вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма для каждого пациента индивидуально.

3. Подбор адекватной (возможно комбинированной) ААТ для удержания синусового ритма.

4. Подготовка больного к плановой электрической кардиоверсии.

При решении вопроса о восстановлении синусового ритма необходимо взвешивать все “за” и “против”, учитывая критерии, представленные в таблице. В основном, при не восстановленном синусовом ритме, в стационаре осуществляется контроль ЧЖС с помощью лекарственных средств.

ЧЖС считается контролируемой, когда она варьирует между 60 и 80 ударами в минуту в состоянии покоя и 90-110 в 1 минуту — при умеренной ФН (табл.6).

Если у пациента восстановился синусовый ритм, либо он госпитализирован в стационар с таковым, то при выборе ААП рекомендуется действовать

Таблица 4

**Препараты для применения внутрь с целью контроля ЧЖС у больных с ФП.
Неострые ситуации и поддерживающая доза**

Препарат	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Контроль ЧЖС			
Дилтиазем (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Метопролол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 часов	25-100 мг 2 раза в день внутрь
Пропранолол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь
Верапамил (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Амиодарон (IIb, C)	800 мг/сут в течение 1 нед внутрь, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 недель	1-3 нед	200 мг/сут внутрь
Дигоксин (I, C)	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь

Таблица 5

Обстоятельства, которые следует учитывать при решении вопроса о восстановлении синусового ритма

Восстановление ритма и назначение ААП	Сохранение ФП и контроль ЧЖС
Симптомы ХСН или слабость нарастают в отсутствии синусового ритма	Отсутствие ухудшения симптоматики на фоне ФП, если ЧЖС контролируется
Гипертрофия или выраженное нарушение функции ЛЖ	Нормальная или почти нормальная функция ЛЖ
Размер ЛП менее 50 мм	Размер ЛП более 50 мм
Длительность ФП менее 1 года	Длительность ФП более 1 года
Молодые, активные больные	Пожилые, малоактивные люди
Наличие пароксизмальной ФП	Стойкая ФП
Противопоказания для длительной антикоагулянтной терапии	Отсутствие противопоказаний к назначению антикоагулянтов
	Невозможность удерживать синусовый ритм, несмотря на кардиоверсию и адекватную ААТ

согласно следующим алгоритмам, поскольку пациенты с ФП и восстановленным синусовым ритмом, могут быть отнесены к той или иной группе:

Алгоритм действий для выбора стратегии профилактической антиаритмической терапии при ФП

Группа I: Пациенты с первым или впервые выявленным пароксизмом ФП

А. У пациента произошло спонтанное восстановление синусового ритма

В. Пароксизм ФП купирован с помощью фармакологической или электрической кардиоверсии

Комментарий:

Вероятность рецидива ФП не известна

Длительная ААТ не оправдана

• Таким пациентам на 1 месяц назначается ААП с целью удержания синусового ритма

• На 1 месяц назначается антитромботический препарат, при условии отсутствия риск факторов тромбоза, о которых будет сказано ниже. Если риск

тромбоэмболических осложнений высокий или средний, то применение непрямых антикоагулянтов пожизненно.

Группа II: Пациенты с рецидивирующими пароксизмами ФП (без предшествующей ААТ)

А. Пациенты с бессимптомными пароксизмами ФП (по результатам ХМ ЭКГ)

Комментарий: роль ААТ в профилактике рецидивов пароксизмов ФП/ТП достоверно не определена, но рекомендуется постоянный прием антитромботической терапии.

В. Пациенты с эпизодами ФП, сопровождающейся клинической симптоматикой, но реже 1 раза в 3 месяца.

Комментарий: купирование приступа ФП или контроль ЧЖС (см. таблицу 5 “Обстоятельства...”)

С. Пациенты с приступами ФП и клинической симптоматикой, но чаще 1 раза в 3 месяца.

Комментарий: оправдано длительное назначение ААТ для профилактики пароксизмов ФП,

Таблица 6

Препараты для применения внутрь с целью контроля ЧЖС у больных с ФП

Препарат	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Контроль ЧЖС			
Дилтиазем (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Метопролол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 часов	25-100 мг 2 раза в день внутрь
Пропранолол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь
Верапамил (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Амиодарон (IIb, C)	800 мг/сут в течение 1 нед внутрь, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 недель	1-3 нед	200 мг/сут внутрь
Дигоксин (I, C)	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь

антикоагулянты или рассматривается хирургическое лечение.

Группа III: Пациенты с рецидивирующими пароксизмами ФП и неэффективной ААТ

А. Пациенты с бессимптомными пароксизмами ФП.

Комментарий: попытка подбора более эффективных ААП? (клинические исследования проводятся), антикоагулянты, возможно хирургическое лечение.

В. Пациенты с пароксизмами и клинической симптоматикой во время ФП, но реже 1 раза в 3 месяца.

Комментарий: попытка подбора ААП, антитромботическая терапия, целесообразно хирургическое лечение.

С. Пациенты с пароксизмами ФП чаще 1 раза в 3 месяца, сопровождающиеся клинической симптоматикой.

Комментарий: необходимо хирургическое лечение, антитромботическая терапия. При невозможности хирургического лечения – контроль ЧЖС.

Какими препаратами лучше всего удерживать синусовый ритм?

Мета-анализ 35 рандомизированных исследований с использованием восьми ААП показал, что наибольшую эффективность для профилактики пароксизмов ФП имеют амиодарон, соталол, дизопирамид и пропафенон. При длительном назначении указанных лекар-



Алгоритм 3. Фармакотерапия при впервые выявленной ФП.

ственных средств следует помнить о побочных эффектах (особенно при терапии амиодароном) и наряду с регулярным ЭКГ-мониторированием контролировать состояние органов-мишеней препарата.

При выборе препарата необходимо учитывать основное заболевание, которое явилось причиной ФП, а также его течение и осложнения, связанные с ним (интервал QT до назначения ААП, нарушения внутрижелудочковой проводимости, функциональный класс ХСН и др.).

1. Если ФП возникла у больных **без патологии сердца или с его минимальными структурными изменениями** (например, пролапс митрального клапана, вегетативно-дисовариальная кардиомиопатия и др.), то профилактическую ААТ следует начинать с антиаритмика IC класса **пропафенона (Пропанорма)**.

2. Если ААП не предотвращает рецидивы ФП или его использование сопровождается побочными эффектами, нужно переходить к назначению амиодарона или комбинированной ААТ, либо обсуждать вопрос о хирургическом лечении тахикардии.

3. Лечение фибрилляции и трепетания предсердий у **больных с ИБС и застойной сердечной недостаточности**, как правило, ограничивается использованием амиодарона.

4. **Артериальная гипертензия**, приводящая к гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии "torsades de pointes". В связи с этим для предупреждения рецидивов ФП **отдается предпочтение антиаритмическим препаратам IC класса (например, Пропанорму)**, существенно не влияющим на продолжительность реполяризации и интервал QT.

5. Алгоритм фармакотерапии **при ФП и АГ представляется следующим**: 1) если гипертрофия миокарда ЛЖ $\geq 1,4$ см, то использовать амиодарон; 2) если **гипертрофии миокарда ЛЖ нет или она менее 1,4 см, то начинать лечение с пропафенона (Пропанорма)**, а при его неэффективности использовать амиодарон или соталол.

Сохранение синусового ритма у пациентов с ФП и ХСН

Несомненно, одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся ФП считается применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС и САС, которые способны предотвращать рецидивы тахикардии в пределах 28-29% (уровень доказанности В) за счет ремоделирования камер сердца, в частности, левого предсердия.

Из ААП, используемых при ХСН с систолической дисфункцией, после купирования ФП, синусовый ритм пытаются сохранить с помощью амиодарона, в этих случаях рецидивы аритмии возникают не менее, чем у 30% больных, однако, 25% пациентов не в состоянии принимать препарат в течение длительного времени из-за побочных реакций.

Анализ ряда исследований, выполненных в 80-90-е годы прошлого века, показал, что эффек-

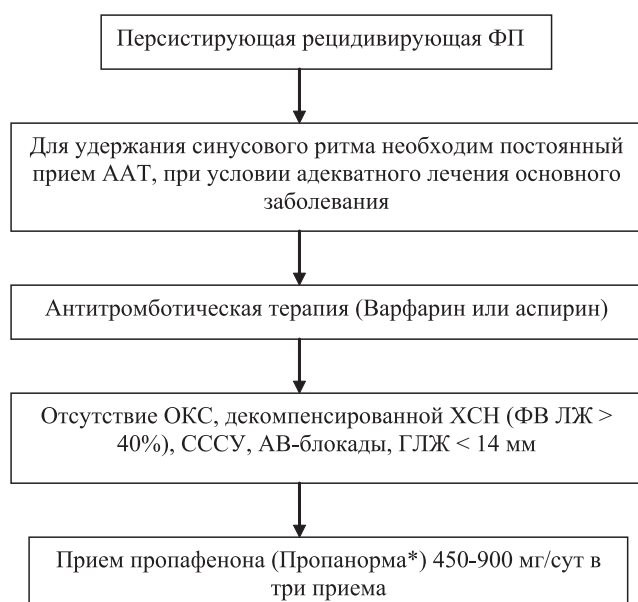
тивные ААП нередко вызывают аритмогенные побочные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти больных. Так, в исследовании *CAST I (1989)* оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий у больных после инфаркта миокарда. В *CAST II (1991)* определяли эффективность морицизина (этмозина) у пациентов **с фракцией выброса менее 40%, перенесших инфаркт миокарда**. Данные исследования показали, что несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ), энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов.

Но при проведении ретроспективного анализа данных исследований в 1994, 1995 годах было отмечено, что применение β -адреноблокаторов явилось независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33%, а "легкое" подавление ЖЭ препаратами *CAST* (использование небольших доз препаратов) — независимым предиктором уменьшения риска аритмической смерти на 41%. **В исследованиях показано, что у пациентов без органического поражения сердца и наджелудочковыми аритмиями энкаинид и флекаинид не повышали риск внезапной смерти. Таким образом, препараты IC класса можно применять, но необходимо оценивать конкретную ситуацию, касающуюся тяжести течения основного заболевания, интервал QT до назначения ААП, нарушения проводимости и собственно вид нарушения сердечного ритма.**

Еще один факт, это то, что по результатам исследований *ESVEM* и *CASH*, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталола и амиодарона у пациентов с угрожающими жизни аритмиями. Но все же, применение у больных со "злокачественными" желудочковыми тахикардиями этих препаратов, нуждается в более точной оценке, также как и терапия с помощью кардиовертера/дефибриллятора.

При ФП на фоне ХСН с сохраненной систолической функцией роль пропафенона в сохранении синусового ритма, и вообще ААП IC класса, до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что результаты исследования *CAST* не могут быть перенесены на другой круг пациентов, и существуют важные различия между пропафеноном и флекаинидом или энкаинидом, тем не менее, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования у больных с желудочковыми аритмиями ААП IC класса.

Необходимо отметить, что **более чем 55% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ > 50%), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться**. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систоличес-



Алгоритм назначения пропafenона (Пропанорма*) при рецидивирующей ФП
ACC/ANA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2006;27:2010

кой функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции, и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30-50%.

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями **не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих артериальной гипертензией, осложненной ХСН, довольно часто с сохраненной систолической функцией ЛЖ и нарушениями сердечного ритма.**

По аналогии с вышесказанным, **нельзя сбрасывать со счетов антиаритмические препараты I класса, и прежде всего IC**, так как на фармацевтическом рынке давно появились и с успехом применяются новые их представители, в частности, пропafenон, у которого диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у “чистых” антиаритмиков IC класса. Наряду с блокадой натриевых каналов, **пропafenон (Пропанорм*)** оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, **пропafenон (Пропанорм*)**, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т. е. частично является β -адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

И, если ретроспективно вернуться вновь к результатам исследований *CAST I* и *CAST II*, можно предположить, что аритмогенный эффект при применении ААП IC класса был отмечен у пациентов в достаточно раннем

постинфарктном периоде (первые три месяца) и, вероятно, связан не только с “органическим поражением сердца” как таковым, но и с “коронарной”, “ишемической” и электрической нестабильностью миокарда, когда любое вмешательство трудно прогнозируемо и может иметь самые неожиданные последствия, вплоть до отмеченных аритмогенных эффектов препаратов IC класса, впрочем, как и любых других ААП.

В настоящее время существует **достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную стенокардию напряжения, дисовариальную кардиомиопатию, АГ и ХСН (ФВ > 40%), осложненных ФП**, и неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β -адреноблокаторов (или с противопоказаниями для их применения), которым “отказывают” в использовании АПП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований *CAST I* и *CAST II*.

Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности, **Пропанорм***, несомненно, при отсутствии абсолютных противопоказаний:

1. Постинфарктная кардиомиопатия.
2. ХСН с систолической дисфункцией (ФВ менее 40%).

Пропанорм, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных АГ и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики. **А применение Пропанорма* в сочетании с β -адреноблокаторами, показывает очень хорошие результаты по предотвращению эпизодов ФП.**

Тактика антикоагулянтной терапии на стационарном этапе

1. Если больной поступает в стационар с некупированным пароксизмом ФП, то вводится нефракционированный гепарин 5-10 тыс. ЕД с последующим его введением в дозе, достаточной для увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза по сравнению с контролем.
2. Параллельно назначается варфарин (“стартовая” доза 5 мг/сут) под контролем МНО.
3. Одновременное применение гепарина и варфарина обычно составляет четверо суток.
4. Как только МНО достигнет уровня 2,0-3,0 (целевое — 2,5), гепарин отменяют и продолжают монотерапию варфарином в течение 3-4 недель до кардиоверсии.
5. При ФП рекомендуется проводить чреспищеводную ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ) поскольку тромбы в предсердиях определяются в 98% случаев (при обычной ЭхоКГ — в 50%).
6. При ФП длительностью > 48 часов и отсутствии предсердных тромбов по данным ЧП ЭхоКГ, возможна ранняя кардиоверсия без предварительной 3-не-

дельной антикоагулянтной терапии (*ACUTE I*). В этом случае пациентам назначается либо внутривенная инфузия гепарина, добиваясь увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза (50–70 сек), либо подкожно вводится низкомолекулярный гепарин (например, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза) и проводится кардиоверсия.

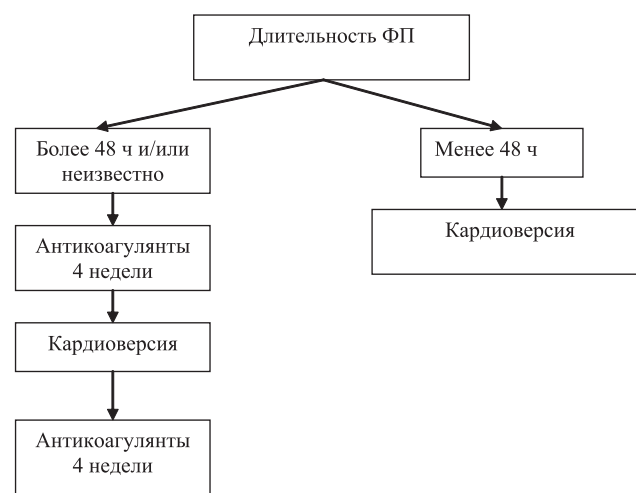
7. Данный подход имеет как позитивные стороны – снижение риска кровотечений и времени лечения, так и потенциально негативные – тенденция к повышению смертности (2,4% против 1%, $p=0.06$) и, возможно, более высокий риск тромбоэмболий по данным мета-анализа ранних исследований ускоренной кардиоверсии (*Moreyra E. et al, 1995*). Поэтому ранняя кардиоверсия не может пока быть рекомендована для широкого применения (*ICSI, 2007*).

Для решения вопроса о длительности антитромботической терапии врачу необходимо оценить риск инсульта и/или ТИА у больных с неревматической природой ФП согласно шкале *CHADS*.

Врачу необходимо оценить все факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и принять правильное решение по применению не прямых антикоагулянтов или дезагрегантов (табл. 7,8,9).

Если медикаментозно в стационаре не удалось восстановить синусовый ритм, но есть обстоятельства в пользу проведения плановой электрической кардиоверсии, то...

1. Пациент выписывается из клиники с последующим наблюдением участкового терапевта или кардиолога.



Антитромботическая терапия на стационарном этапе

2. Продолжается лечение основного заболевания и назначается ААП для контроля за ЧЖС.

3. Продолжается, начатое в стационаре, лечение Варфарином в течение 3-4 недель (МНО в пределах 2,0-3,0) до проведения кардиоверсии и 4 недели после ее проведения.

4. Перед проведением плановой электрической кардиоверсии или ЭИТ, обязательное ЧП ЭхоКГ исследование.

Если пациент пришел к терапевту и давность ФП неизвестна. Что делать?

1. Если существуют обстоятельства в пользу восстановления синусового ритма, то планировать проведение плановой электрической кардиоверсии.

Таблица 7

Риск инсульта у больных с неревматической ФП, не получающих лечение антикоагулянтами (индекс *CHADS*)

Cardiac failure (сердечная недостаточность), *Hypertension* (гипертензия), *Age* (возраст), *Diabetes* (диабет) и *Stroke/TIA* (инсульт или ТИА)

Критерий	Баллы
• Инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе	2
• Возраст >75 лет	1
• Артериальная гипертензия	1
• Сахарный диабет	1
• Сердечная недостаточность	1

Примечание: эти баллы суммируются, рассчитывается ежегодный риск инсульта и выбирается тактика профилактики тромбоэмболических осложнений

Таблица 8

Шкала *CHADS2*

Cardiac failure (сердечная недостаточность), *Hypertension* (гипертензия), *Age* (возраст), *Diabetes* (диабет) и *Stroke/TIA* (инсульт или ТИА)

Количество баллов по <i>CHADS2</i>	Степень риска	Ежегодная частота инсультов, %	Антитромботическая терапия и значения МНО
0	Низкая	1,0	АСК 81-325 мг/сут
1	Умеренно низкая	1,5	АСК или Варфарин (МНО 2,0-3,0)
2	Средняя	2,5	Варфарин (МНО 2,0-3,0)
3	Высокая	5,0	Варфарин (МНО 2,0-3,0)
≥ 4	Очень высокая	> 7,0	

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; МНО – международное нормализованное отношение

Таблица 9
Показания для назначения антитромботических препаратов при ФП
(ACC/AHA/ESC, 2006)

Антикоагулянты (варфарин): при наличии любого фактора высокого риска, к которым относятся: • тромбоэмболии в анамнезе (инсульт, транзиторные ишемические атаки) • митральный стеноз • искусственные клапаны сердца
или ≥1 фактора умеренного риска, к которым относятся: • систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ≤35%) • хроническая сердечная недостаточность • артериальная гипертензия • возраст ≥75 лет • сахарный диабет
Ацетилсалициловая кислота в дозе 81-325 мг/сут • нет факторов риска • 1 фактор умеренного риска

2. Обязательное проведение ЧП ЭхоКГ исследования.

3. Назначается ААП для контроля за ЧЖС и лечится основное заболевание (целевые уровни АД, стабилизация ФК стенокардии или ХСН и др.).

4. Назначается Варфарин в течение 3-4 недель (МНО в пределах 2,0-3,0) до проведения кардиоверсии и 4-е недели после ее проведения.

Когда можно проводить электрическую кардиоверсию (ЭИТ), если ФП длится более 48 часов?

1. При условии отсутствия тромбов по данным ЧП ЭхоКГ.

2. В случае экстренной кардиоверсии (нестабильная гемодинамика).

3. Болюсом вводится гепарин в дозе 5-10 тыс. ЕД с последующим его введением в дозе, необходимой для удлинения АЧТВ (АПТВ) в 1,5-2 раза от контрольных значений (в норме 25-42 сек).

4. После восстановления ритма на 3-4 недели назначают варфарин (МНО 2,0-3,0).

Когда можно проводить электрическую кардиоверсию (ЭИТ) без ЧП ЭхоКГ?

1. Если ФП длится менее 48 часов и нет факторов риска развития тромбоэмболических осложнений.

2. В/в болюсом вводится гепарин в дозе 5-10 тыс. ЕД с последующим его введением в дозе, необходимой для удлинения АЧТВ (или АПТВ) в 1,5-2 раза от контрольных значений (в норме от 25-42 сек).

3. После восстановления ритма на 3-4 недели назначают варфарин (МНО 2,0-3,0).

Рекомендации по антитромботической терапии при трепетании предсердий и ИБС

1. Антитромботическая терапия при ТП, как правило, такая же, как при ФП.

2. Выбор антитромботического препарата по одним и тем же критериям независимо от типа ТП.

3. Лечить больных ИБС непрямыми антикоагулянтами на основе тех же самых критериев, какие используются у больных без ИБС.

Довольно часто задается вопрос о том, как поступить с пациентом, имеющим постоянную ФП, которому планируется хирургическое вмешательство по поводу ИБС.

Проведение операций на коронарных артериях у больных ИБС и ФП

1. Специальных клинических исследований по этим пациентам не проводилось!

2. При чрескожных вмешательствах на коронарных артериях обычно приходится прерывать антикоагулянтную терапию или снижать ее интенсивность.

3. Отменить варфарин за 1 неделю до операции.

4. После операции на коронарных артериях назначается клопидогрел, обеспечивающий проходимость коронарных артерий.

5. Присоединение АСК к варфарину повышает риск в большей степени, чем пользу.

6. Но при сохраняющейся ФП, лечение варфарином следует возобновить как можно быстрее.

7. Используется клопидогрел 75 мг/сут + варфарин (МНО 2,0-3,0) в течение 9-12 месяцев.

8. В последующем может быть продолжена монотерапия варфарином.

Амбулаторный этап

Перед участковым терапевтом и/или кардиологом могут стоять **несколько задач** по ведению пациентов с ФП на амбулаторном этапе:

1. Прежде всего, это лечение основного заболевания, явившегося причиной ФП.

2. Удержание синусового ритма как можно дольше.

3. Контроль ЧЖС при постоянной форме ФП.

4. Активно пользоваться критериями обстоятельств в решении вопроса о восстановлении синусового ритма.

5. Соблюдать преемственность в рекомендациях, которые были даны в стационаре (например, принятое решение о восстановлении синусового ритма с помощью плановой электрической кардиоверсии).

6. Использовать алгоритмы по тактике и длительности применения ААП и возможностях хирургического лечения больных.

ЧЖС считается контролируемой, когда она варьирует между 60 и 80 ударами в минуту в состоянии покоя и 90-110 в 1 минуту — при умеренной ФН.

Комментарии по длительному применению амиодарона для удержания синусового ритма

В Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН и нарушениями ритма (2007) говорится, что...

Таблица 10

Еще раз напоминаем препараты для применения внутрь, которые следует использовать с целью контроля ЧЖС у больных с ФП

Препарат	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза
Контроль ЧЖС			
Дилтиазем (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Метопролол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 часов	25-100 мг 2 раза в день внутрь
Пропранолол (I, C)	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь
Верапамил (I, B)	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 часа	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением
Контроль ЧЖС у больных с ХСН без ДПП			
Амиодарон (IIb, C)	800 мг/сут в течение 1 нед внутри, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 недель	1-3 нед	200 мг/сут внутрь
Дигоксин (I, C)	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь

1. "...амиодарон может снижать риск ВСС у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями, в то время как риск общей смертности достоверно не меняется (B)"

2. "...к тому же эффект амиодарона проявляется максимально лишь при сочетании с β -адреноблокаторами (B)"

3. "...у больных с выраженной ХСН (III–IV ФК) применение амиодарона ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза, поэтому его использование в этих случаях противопоказано (A)..."

4. "...причем максимальное проявление неэффективности терапии амиодароном отмечается у пациентов с синусовым ритмом..."

Если больному Вы решили назначить на длительное время амиодарон, то необходимо осуществлять мониторинг тиреоидной функции (до начала применения препарата):

1. Определение ТТГ.
2. Определение Т4 св. при измененном уровне ТТГ.
3. УЗИ щитовидной железы.
4. Определение уровня антител к тиреоидной пероксидазе.

5. Если нет противопоказаний к амиодарону – повторное исследование через 3 месяца от начала терапии, затем 2 раза в год.

Нежелательные эффекты амиодарона (общая частота нежелательных эффектов составляет от 17 до 52%):

1. Фотодерматоз (8-10%).
2. Пигментная кератопатия (91-100%)
3. Пневмонит (2-17%)

4. Повышение уровня печеночных трансаминаз с развитием амиодарон-ассоциированного гепатита (4-25%)

5. Расстройства со стороны ЖКТ (5%)

6. Неврологическая симптоматика (20-40%)

7. Брадикардия (1%)

8. Проаритмогенное (ЖТ типа "пируэт") – 0,3%

9. Нарушение функции щитовидной железы (2-24%)

При назначении амиодарона происходит:

1. Снижение чувствительности кардиомиоцитов к тиреоидным гормонам.

2. Снижение плотности β -адренергических рецепторов.

3. Изменяется экспрессия генов ионных каналов (собственно антиаритмический эффект)

4. Все это приводит к развитию "местного" гипотиреоза в сердечной мышце.

Цитотоксическое действие амиодарона и его метаболита диэтиламиодарона на клетки щитовидной железы:

1. Лизис клеток щитовидной железы.
2. У амиодарона самостоятельный токсический эффект, т. к. содержит йод.
3. Нарушение архитектоники тиреоидной ткани.
4. Некроз и апоптоз тиреоцитов.
5. Отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети.

Врачам необходимо помнить и знать, что при лечении амиодароном возможно возникновение ассоциированных состояний, обусловленных длительным применением препарата.

Таблица 11

Поддерживающие дозы ААП

Препарат	Суточная доза	Побочные эффекты
Амиодарон	100-400 мг	Фотосенсибилизация, легочная токсичность, полинейропатия, расстройства ЖКТ, брадикардия, <i>torsade de pointes</i> , печеночная токсичность, дисфункция щитовидной железы
Пропафенон (Пропанорм*)	450-900 мг	Желудочковая тахикардия, застойная сердечная недостаточность, усиление АВ-узловое проведения (переход в трепетание предсердий)
Новокаиамид	1000-4000 мг	<i>Torsade de pointes</i> , "люпус"-синдром, расстройства ЖКТ
Соталол	240-320 мг	<i>Torsade de pointes</i> , застойная сердечная недостаточность, брадикардия, обострение обструктивных или бронхоспастических легочных заболеваний
Хинидин	600-1500 мг	<i>Torsade de pointes</i> , расстройства ЖКТ, усиление АВ-узловое проведения

Амиодарон-ассоциированный гепатит

1. Амиодарон (кордарон) — препарат, хорошо зарекомендовавший себя в лечении резистентных тахикардий у пациентов пожилого возраста, однако его назначение ограничено в связи с возможностью токсического действия на печень, легкие, щитовидную железу.

2. Препарат накапливается в лизосомах, где образует комплексные соединения с фосфолипидами и подавляет действие лизосомальных фосфолипаз.

3. Следует отметить, что гепатотоксичность — редкое побочное действие амиодарона. Бессимптомное повышение уровня сывороточных трансаминаз >1086 отмечается приблизительно у 25% пациентов, однако развитие тяжелых повреждений печени регистрируют, по данным литературы, только у 1–3%.

4. Хотя повреждение печени в большинстве случаев является обратимым и регрессирует после отмены препарата, описаны случаи развития цирроза и даже фульминантной печеночной недостаточности.

5. Поиск причины повреждения печени может быть значительно затруднен, так как клиническая и гистологическая манифестация гепатотоксичности амиодарона осложняется сосуществованием "застойной печени" на фоне сердечной патологии или алкогольной болезни печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

6. Профессором Ивашкиным В.Т. с соавт. продемонстрирован случай развития тяжелого поражения печени у пациентки пожилого возраста на фоне длительного приема кордарона и тактика ведения больной.

Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз

1. Наиболее часто встречается в йоддефицитных регионах.

2. Преимущественно у мужчин.

3. Может развиваться даже через несколько месяцев после отмены препарата.

4. Снижение уровня ТТГ, повышение Т4, Т3 (при субклиническом варианте — Т4 и Т3 в норме) + клинические проявления заболевания.

5. Потеря антиаритмической активности амиодарона.

6. Лечение: тирозол, мерказолил 40–80 мг/сут или пропицил 400–800 мг/сут.

7. При развитии деструктивного тиреоидита — преднизолон 30–40 мг/сут (хирургическое лечение, плазмаферез).

Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз

1. Наиболее часто встречается у лиц с аутоиммунным тиреоидитом (до 71%).

2. Преимущественно у женщин и пожилых людей.

3. Повышение уровня ТТГ, снижение Т4, Т3 (либо в норме) + клинические проявления заболевания.

4. Часто: депрессия и ухудшение липидного спектра.

5. Нет потери антиаритмической активности амиодарона.

6. Лечение: L-тироксин 6,25–12,5–25 мг/сут (увеличение дозы с интервалом 2 недели).

7. Контроль липидного спектра.

Какова же тактика врача терапевта при ФП и заболеваниях щитовидной железы?

1. Если ФП протекает без выраженных нарушений показателей гемодинамики, сохранена систолическая функция ЛЖ ($\PhiВ > 40\%$), отсутствует постинфарктная кардиомиопатия и у пациента имеет место патология щитовидной железы, то с профилактической целью назначается Пропафенон (Пропанорм*).

2. Если причиной ФП является АГ, ИБС, ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и др., то пропафенон (Пропанорм*) назначается в комбинации с "традиционной" медикаментозной терапией, в том числе, с β -адреноблокаторами

3. Поддерживающая доза пропафенона (Пропанорм*) от 450 до 900 мг/сут

4. Антитромботическая терапия при тиреотоксикозе варфарином (МНО от 2,0 до 3,0), а при достижении эутиреоидного состояния, возможен перевод на АСК в дозе 81–325 мг/сут.

Комбинированная ААТ для удержания синусового ритма

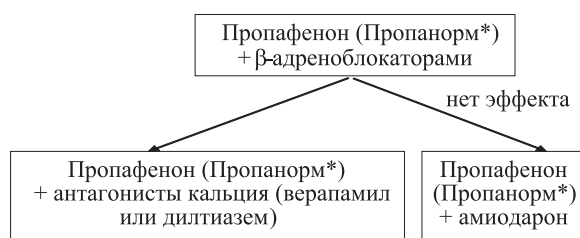
Больным с частыми рецидивами аритмии (более одного в месяц) — показан длительный, практически

постоянный приём антиаритмических препаратов. Поэтому такая терапия должна отвечать всем современным требованиям, сочетая в себе высокую эффективность, безопасность, положительное влияние на продолжительность и качество жизни.

При этом есть несколько путей решения проблемы профилактики частых рецидивов ФП: 1) создание новых препаратов; 2) оптимизация лечения уже известными антиаритмиками; 3) применение комбинированной фармакотерапии.

Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропafenона, причем допустимой считается комбинация пропafenона с β -адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда. Комбинация пропafenона с амиодароном также рекомендуется некоторым больным по индивидуальным показаниям (Бунин Ю.А. с соавт., 2008).

Тактика комбинированной терапии ФП для удержания синусового ритма



1. Начинать комбинированную терапию, желательно, с присоединения пропafenона (Пропанорма*) к β -адреноблокаторам, которые используются при лечении АГ, ИБС, ХСН.

2. При развёртывании антиаритмического эффекта пропafenона (2-е или 3-и сутки), доза β -адреноблокаторов может быть снижена, т. к. сам ААП обладает бета-блокирующим действием.

3. Комбинированная терапия пропafenоном и верапамилем возможна, при условии отсутствия ХСН (верапамил обладает отрицательным инотропным эффектом).

4. Также возможно применение пропafenона в сочетании с амиодароном.

5. Комбинированная ААТ начинается с назначения каждого из препаратов в половине среднесуточной дозы.

6. При отсутствии эффекта можно увеличить дозу каждого из препаратов до 2/3 от среднесуточной.

7. При комбинированной терапии у пожилых пациентов используются препараты в половинной дозе.

8. Нельзя забывать, что побочные эффекты ААП усиливаются при применении таковых с сердечными гликозидами, что требует уменьшения дозы каждого из них.

Ситуации, которые могут возникнуть при лечении ФП в сочетании с патологией других органов и систем

Рекомендации по лечению послеоперационной ФП Класс I (рекомендуется)

1. Для профилактики ФП после операций на сердце — пероральное применение β -блокаторов при отсутствии противопоказаний (А)

2. Для контроля ЧЖС у больных с послеоперационной ФП рекомендуется назначение препаратов, подавляющих функцию АВ узла (В)

Класс IIa

1. Предоперационное применение амиодарона снижает частоту ФП после операций на сердце и является адекватным методом профилактики послеоперационной ФП у больных группы высокого риска (А)

2. В случае развития ФП после операции рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью ибутилида или ЭИТ (В)

3. У больных с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП рекомендуется профилактическое применение ААП с целью удержания синусового ритма (В)

4. В случае развития послеоперационной ФП рекомендуется применение антитромботических средств (В)

Класс IIb

1. При риске развития ФП после операции на сердце возможно профилактическое применение соталола (В)

Рекомендации по лечению ФП при остром инфаркте миокарда

Класс I (рекомендуется)

1. У больных с выраженным ухудшением гемодинамики или устойчивой ишемией проводится электрическая кардиоверсия (С)

2. Для замедления желудочкового ритма и улучшения функции ЛЖ у больных острым ИМ и ФП рекомендуется внутривенное введение амиодарона (С)

3. Для замедления желудочкового ритма у больных острым ИМ и ФП, не страдающих дисфункцией ЛЖ, бронхоспазмом или АВ-блокадой, рекомендуется в/в введение β -блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (С)

4. При отсутствии противопоказаний к антикоагуляции — непрерывная инфузия или подкожные инъекции нефракционированного гепарина в дозе, достаточной для увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением (С)

Класс IIa

1. У больных острым ИМ и ФП, сочетающимися с тяжелой дисфункцией ЛЖ и СН, целесообразно в/в введение сердечных гликозидов с целью замед-

ления желудочкового ритма и улучшения функции ЛЖ (С)

Класс III (не рекомендуется)

1. В случае развития ФП на фоне острого ИМ введение ААП IC класса не рекомендуется (С)

Рекомендации по лечению ФП и синдрома предвозбуждения желудочков

Класс I (рекомендуется)

1. Катетерная абляция ДПП у пациентов с ФП синдромом WPW с выраженной симптоматикой, особенно при наличии обмороков за счет высокой ЧСС или у пациентов с коротким ЭРП ДП (В)

2. Немедленная электрическая кардиоверсия для профилактики ФЖ у пациентов с синдромом WPW, у которых ФП сочетается с высокой ЧЖС и нестабильностью гемодинамики (В)

3. В/в прокаинамид или ибутилид в попытке восстановить синусовый ритм у больных с WPW, у которых ФП развивается без нестабильности гемодинамики и связана с широкими комплексами QRS (более 120 мс) (С)

Класс IIb

1. Назначение хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона в/в при стабильной гемодинамике пациентам с ФП, связанной с проведением по ДП (В)

Класс III (не рекомендуется)

1. Внутривенное введение сердечных гликозидов, дилтиазема или верапамила не рекомендуется у больных с синдромом WPW и признаками предвозбуждения желудочков при ФП (В)

Рекомендации по лечению ФП у больных с гипертиреозом

Класс I (рекомендуется)

1. Назначение бета-блокатора для контроля ЧЖС у больных с осложненным ФП тиреотоксикозом при отсутствии противопоказаний (В)

2. При невозможности использования бета-блокаторов для контроля ЧЖС следует назначать антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) (В)

3. Для профилактики тромбоэмболии следует использовать пероральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0), как рекомендовано больным с другими факторами риска инсульта (С)

4. При восстановлении эутиреоидного состояния рекомендации по АКТ те же, что и для пациентов без гипертиреоза (С)

Рекомендации по лечению ФП во время беременности

Класс I (рекомендуется)

1. Контроль ЧЖС при помощи дигоксина, бета-блокаторов или антагонистов кальция (С)

2. Электрическая кардиоверсия у пациенток с нестабильностью гемодинамики вследствие аритмии (С)

3. Назначение антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты с учетом срока беременности пациенткам с ФП (за исключением изолированной ФП) (С)

Класс IIb

1. Назначение гепарина беременным с факторами риска тромбоэмболий во время первого триместра и последнего месяца беременности. Нефракционированный гепарин можно назначать как путем непрерывного в/в введения в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением, или путем подкожных инъекций в дозе 10.000-20.000 ЕД каждые 12 часов с коррекцией для достижения увеличения АЧТВ через 6 часов после инъекции в 1,5 раза по сравнению с контролем (В)

2. У больных с ФП и факторами риска тромбоэмболий в первом триместре и на последнем месяце беременности возможно подкожное назначение низкомолекулярных гепаринов, хотя опыт их применения ограничен (С)

3. Во втором триместре беременности у больных с ФП и высоким риском тромбоэмболий возможно применение перорального антикоагулянта (С)

4. В случае развития ФП во время беременности у больных со стабильной гемодинамикой возможно применение хинидина или прокаинамида (С)

Рекомендации по лечению ФП у больных с ГМКП

Класс I (рекомендуется)

Лечение пациентов с ГМКП и ФП антикоагулянтами внутрь (МНО 2,0-3,0) для профилактики тромбоэмболии, как рекомендовано для других пациентов с высоким риском ее развития (В)

Класс IIa

Существующих данных не достаточно для того, чтобы отдать предпочтение какому-либо определенному препарату в этой ситуации, однако обычно предпочитают дизопирамид в сочетании с бета-блокаторами или верапамилем или амиодарон (С)

Рекомендации по лечению ФП у больных с заболеваниями легких

Класс I (рекомендуется)

1. При развитии ФП у больных во время острого или обострения хронического заболевания легких главным терапевтическим мероприятием является лечение гипоксемии и ацидоза (С)

2. При развитии ФП у больных с ХОБЛ предпочтительным препаратом для контроля ЧЖС являются антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) (С)

3. У больных с заболеваниями легких и нестабильной гемодинамикой на фоне ФП следует проводить электрическую кардиоверсию (С)

Класс III (не рекомендуется)

1. Не рекомендуется использование теофиллина и бета-агонистов при развитии ФП у больных с хроническими заболеваниями (С)

2. Не рекомендуется применение соталола, бета-блокаторов, пропafenона и аденозина при развитии ФП у больных с обструктивными заболеваниями легких (С)

Ошибки лечения ФП

1. Лечебные ошибки при оказании неотложной помощи больным с нарушениями ритма наиболее часто заключаются в необоснованных, часто настоячивых попытках экстренного восстановления синусового ритма при отсутствии показаний к неотложному лечению аритмий.

2. Экстренное восстановление синусового ритма при пароксизме ФП, развившемся более 48 часов назад, или пароксизме неизвестной давности без проведения полноценной профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Среди нередких ошибок следует упомянуть применение нескольких антиаритмических средств, что увеличивает риск проаритмогенных эффектов.

4. К тяжелым, часто непоправимым, последствиям приводит назначение антиаритмических средств при аритмическом шоке или отеке легких, вызванном тахикардией (вместо проведения ЭИТ по абсолютным жизненным показаниям).

5. Наконец, среди особо опасных ошибок следует обратить внимание на назначение сердечных гликозидов (реже — верапамила или β -блокаторов) при ФП у пациентов с синдромом WPW.

Мы надеемся, что практическая направленность изложенного материала привлечет внимание и будет полезной для широкого круга специалистов, оказывающих экстренную и плановую помощь больным с фибрилляцией предсердий.

Литература

1. Бунин Ю.А., Федакина Л.Ф. Эффективность моно- и комбинированной антиаритмической фармакотерапии пропafenона в профилактике частых рецидивов пароксизмальной фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал 2008; 3
2. Голицин С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? // Сердце. 2006;5:1(25):4-11.
3. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона // Российские Медицинские Вести, 2009;14:2:78-83.
4. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. 3-е издание. Москва, 2008:21-108
5. Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма (методические рекомендации) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6(7)
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 октября 2006 г. № 698 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным мерцательной аритмией"
7. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Глава 3. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Москва, 2006:183-238
8. Руксин В.В. Неотложная амбулаторно-поликлиническая кардиология. Краткое руководство. Москва, 2007:51-77
9. Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007;7(3):78-85.
10. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия профилактика, 2005;4:65-9.
11. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // Circulation 2006;114:700-852.
12. Atrial fibrillation. ICSI 2007.
13. Boriari G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent_onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial // Ann Intern Med 1997;126:621-4.
14. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. 2005.
15. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study // Int J Cardiol 1999;68:187-96.
16. Crijns HJGM, Allessie MA, Lip GYH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In book Cardiovascular medicine/ Ed. by A.J.Camm 2006;873.
17. Dogan A, Ergene O, Nazli C. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study // Acta Cardiol 2004;59(3):255-61.
18. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest 2008;133:71S-109S.
19. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation // Heart Rhythm 2007;4:2-46.
20. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators // J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):20-29
21. Management of Newly Detected Atrial Fibrillation: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians // Ann Intern Med 2003;139:1009-1017.

Поступила 14/07 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: miller@online.nsk.su

[Миллер О.Н. (*контактное лицо) — профессор кафедры неотложной терапии ФПК и ППв, Белялов Ф.И. — профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Иркутского государственного медицинского университета].

110 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПАВЛА ЕВГЕНЬЕВИЧА ЛУКОМСКОГО

В августе 2009 года исполнилось 110 лет со дня рождения выдающегося ученого, одного из создателей отечественной кардиологии, академика АМН СССР профессора Павла Евгеньевича Лукомского.



Павел Евгеньевич Лукомский в 1923 году окончил медицинский факультет Московского университета и с тех пор вся его последующая жизнь была неразрывно связана с историей развития исследований в области сердечно-сосудистой патологии. Многие идеи этого великого ученого предвосхитили целые направления современных исследований в кардиологии и ценность этих идей актуальна и с современных позиций.

П.Е.Лукомский изучал многие проблемы клинической кардиологии. Его первые труды, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям, появились в середине 20-х годов и были посвящены важности изучения периферического кровообращения при заболеваниях сердца. В то время П.Е.Лукомский работал в госпитальной терапевтической клинике, руководимой известными советскими терапевтами Д.Д.Плетневым и Д.А.Бурминым. Уже в конце 30-х годов в своих трудах П.Е.Лукомский обращал свое внимание на важность диагностики и лечения нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда.

П.Е.Лукомский — один из основоположников отечественной клинической электрокардиографии. В 1943 году им издана монография “Электрокардиограмма при заболеваниях миокарда”, обобщившая изменения ЭКГ при различных поражениях сердечной мышцы.

П.Е.Лукомским и его учениками разрабатывались вопросы диагностики и лечения пороков сердца, патогенеза и лечения хронической сердечной недо-

статочности, оценки степени легочной гипертензии. В годы развития кардиохирургии коллектив, руководимый П.Е.Лукомским, успешно разрабатывал вопросы диагностики клапанных пороков сердца и оценки функционального состояния миокарда в плане показаний к оперативному лечению. Работы по изучению гемодинамики при пороках сердца были суммированы в программном докладе на I Всесоюзном съезде кардиологов.

П.Е.Лукомский внес большой вклад в различные области кардиологии, но наиболее известны его труды по исследованию инфаркта миокарда. Первая работа П.Е.Лукомского, опубликованная в 1925 году, была посвящена прижизненной диагностике коронарного тромбоза у человека, а последняя, опубликованная в январе 1974 года, освещала вопросы патогенеза острого инфаркта миокарда. В клинике П.Е.Лукомского успешно разрабатывались методы клинической, электрокардиографической и биохимической диагностики инфаркта миокарда. Огромное значение П.Е.Лукомский придавал изучению патогенеза острого инфаркта миокарда и его основных осложнений — кардиогенного шока, нарушений сердечного ритма и проводимости. Эти данные П.Е.Лукомский обобщил в программном докладе “Патогенез инфаркта миокарда”, которым он открывал II Всесоюзный съезд кардиологов. В 1969 году за организацию лечения больных инфарктом миокарда П.Е.Лукомскому была присуждена Государственная премия СССР.

Весь огромный врачебный опыт Павел Евгеньевич Лукомский неустанно передавал моло-

дежи. Более 20 лет он возглавлял кафедру госпитальной терапии 2 Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. “Клинические лекции по кардиологии”, изданные в 1973 году, были встречены с огромным интересом врачами, студентами и преподавателями медицинских институтов.

П.Е.Лукомский входил в редколлегию таких журналов, как “Терапевтический архив”, “Советская медицина”, “Cor et vasa”, был членом международной редакции журнала “American Heart Journal”. Особенно ярко редакторский талант П.Е.Лукомского раскрылся на посту главного редактора журнала “Кардиология”. Все эти годы его отличала высокая принципиальность при отборе статей для публикации в журнале, который стал трибуной передовых достижений отечественной кардиологии.

В течение ряда лет П.Е.Лукомский занимал посты главного терапевта Министерства здравоохранения СССР, председателя Научного совета по сердечно-

сосудистым заболеваниям при АМН СССР, члена правления Всесоюзного научного общества терапевтов.

Академик П.Е.Лукомский — неоднократный кавалер и лауреат самых высоких правительственных наград. Он был дважды удостоен звания Героя Социалистического Труда, награжден двумя орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени.

Академик П.Е.Лукомский — создатель крупнейшей в стране “школы кардиологов”. Его ученики известны всему кардиологическому сообществу России и зарубежья. Многие из них руководят большими коллективами интернистов, институтами и медицинскими центрами.

Слава этого Великого Человека, Врача, Ученого и Педагога стала частью жизни огромного количества учеников и последователей, которые всегда с благодарностью, признанием и уважением вспоминают своего Учителя.

Ученики Павла Евгеньевича

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении рукописей (статей) для печати Редакция “Российского кардиологического журнала” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (ов); полное название учреждения; город.

Обязательно указываются: место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

3. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word, 12 pt) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми Авторами.

Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи по электронной почте: cardio-15@yandex.ru или на CD или диске 3.5.

4. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

5. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена Автором (ами): цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

6. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

7. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

8. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 – 12 источников, обзор – не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет).

Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

9. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных – “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна Автору (ам) за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

11. Направление в Редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры Автору (ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направле-

ны Автору для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

14. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором (ами).

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

16. Автор (ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

17. Автор (ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

18. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

19. Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

20. За Автором (ами) сохраняется право использовать его опубликованный материал, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

21. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

22. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

23. Публикация статей для Автора (ов) – бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Редакция высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. В случае наличия нескольких Авторов у рукописи, высылаются не более трех экземпляров. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым с индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу – nauka@rinet.ru.

Статьи с дискетами следует направлять по адресу Редакции:

111539, Москва, Вишняковская ул., 23, ГKB № 15
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение,
Редакция “Российского кардиологического журнала”
отв. секретарю – Гордееву Ивану Геннадиевичу,
e-mail: cardio-15@yandex.ru, тел: (495) 918-72-84

Адрес Издательства:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: nauka@rinet.ru
тел. (495) 323-53-88; тел./факс (495) 324-22-34

Надеемся на продолжение сотрудничества!