



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор — **Люсов В.А.**
Заместители главного редактора —

Колпаков Е.В.

Гордеев И.Г.

Ответственный редактор —

Некрасова Л.И.

Ответственный секретарь —

Таратухин Е.О.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Гуревич М.А.

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)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревитский 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)

Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaar (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 (84)

2010

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, главный 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 — 2010 г.).

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.

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

Установочный тираж — 7 000 экз.

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 5 Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Пухальский А.Л., Соловьева М.В.
Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда
- 10 Рудакова Л.Е., Рахматуллов Ф.К., Бондаренко Л.А., Фаткабраров М.Ф., Фаткабрарова А.М.
Результаты ретроспективного анализа случаев разрыва сердца в остром периоде инфаркта миокарда
- 15 Медведев И.Н., Даниленко О.А.
Комплексная коррекция сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза
- 19 Рагино Ю.И., Каиштанова Е.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Полонская Я.В., Иванова М.В.
Связь остеонектина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий
- 24 Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А.
Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом

ORIGINAL ARTICLES

- 5 Chukaeva I.I., Orlova N.V., Spiryakina Ya.G., Pukhalsky A.L., Solovyeva M.V.
Cytokine activity in patients with acute myocardial infarction
- 10 Rudakova L.E., Rakhmatullov F.K., Bondarenko L.A., Fatkabrarov M.F., Fatkabrarova A.M.
Retrospective analysis of myocardial rupture cases in patients with acute myocardial infarction
- 15 Medvedev I.N., Danilenko O.A.
Complex correction of vascular hemostasis in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and recent ocular vessel occlusion
- 19 Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Volkov A.M., Polonskaya Ya.V., Ivanova M.V.
Osteonectin and selected biomarkers in atherosclerotic occlusion and calcinosis of coronary arteries
- 24 Vardugina N.G., Azarenkova T.A.
Cardiovascular risk stratification in women with early oestrogen deficiency

КАРДИОХИРУРГИЯ

- 29 Баяндин Н.Л., Васильев К.Н., Гендлин Г.Е.
Факторы, определяющие прогноз аортокоронарного шунтирования у больных ранней постинфарктной стенокардией

CARDIOSURGERY

- 29 Bayandin N.L., Vasilyev K.N., Gendlin G.E.
Prognosis-affecting factors in coronary artery bypass graft surgery among patients with early post-infarction angina

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 35 Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В.
Применение препарата кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом
- 40 Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодырева Ю.А.
Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности
- 44 Рабочая Группа исследования IONA
Эффективность никорандила при стенокардии: результаты анализа данных в отдельных подгруппах пациентов

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 35 Statsenko M.E., Turkina S.V., Evtereva E.D., Sporova O.E., Fabritskaya S.V.
Cardionate in combined therapy of ischemic chronic heart failure among patients with metabolic syndrome
- 40 Adamchik A.S., Kryuchkova I.V., Ruban G.M., Blagodyreva Yu.A.
New potential of pharmaceutical therapy in diastolic chronic heart failure treatment
- 44 IONA Study Group
Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses

- | | |
|--|--|
| <p>49 Сизова Ж.М.
Возможности применения убихинона в лечении артериальной гипертензии</p> <p>55 Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Тарасов А.В., Дошечин В.Л., Крамынина О.А., Волкова Э.Г., Ильиных Д.Л.
Эффективность и безопасность применения ПРОПафенона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка</p> <p>72 Барриос В. и соавт.
Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. Исследование ELYPSE</p> | <p>49 Sizova Zh.M.
Ubiquinone in the treatment of arterial hypertension</p> <p>55 Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M., Luchinsky S.A., Tarasov A.V., Doshchitsyn V.L., Kramynina O.A., Volkova E.G., Ilyinykh D.L.
Effectiveness and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordarone®) in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure with intact left ventricular systolic function</p> <p>72 Vivencio Barrios, Angel Navarro, Antonio Esteras, Manuel Luque, Joaquina Romero, Juan Tamargo, Luis Prieto, Jose Luis Carrasco, Inmaculada Herranz, Josefa Navarro-Cid, Luis M. Ruilope
Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study</p> |
|--|--|

ПРОБЛЕМЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ

ACUTE MEDICAL CARE PROBLEMS

- | | |
|---|--|
| <p>78 Шихова Ю.А., Черных Е.А.
Опыт применения системной тромболитической терапии на догоспитальном этапе в г. Старый Оскол Белгородской области</p> | <p>78 Shikhova Yu.A., Chernykh E.A.
Pre-hospital systemic thrombolytic therapy in Stary Oskol City, Belgorod Region</p> |
|---|--|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|---|
| <p>83 Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.
Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией</p> <p>93 Камп О. и соавт.
Гемодинамические эффекты и клиническое значение комбинированной β-блокады и высвобождения оксида азота</p> <p>106 Заннад Ф, Фэй Р.
Антигипертензивная эффективность олмесартана в сравнении с другими антагонистами рецепторов ангиотензина II: обзор рандомизированных клинических исследований</p> <p>115 Бубнова М.Г.
Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца</p> | <p>83 Mikhin V.P., Khlebodarov F.E.
Mildronate potential in patients with cardiovascular disease</p> <p>93 Otto Kamp, Marco Metra, Silvia Bugatti, Luca Bettari, Alessandra Dei Cas, Natalia Petrini, Livio Dei Cas
Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release</p> <p>106 Faiez Zannad, Renaud Fay
Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies</p> <p>88 Bubnova M.G.
Aspirin in the prevention of atherothrombosis and coronary heart disease</p> |
|---|---|

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

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф"

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Чукаева И.И.^{*1}, Орлова Н.В.¹, Спирякина Я.Г.¹, Пухальский А.Л.², Соловьева М.В.¹

¹Московский факультет высшего последипломного образования ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра поликлинической терапии, Москва; ²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Резюме

Острый инфаркт миокарда является тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием. В ряде исследований выявлена зависимость течения инфаркта миокарда не только от объема поражения, но и от процессов воспаления в зоне некроза. В представленном исследовании проводится изучение динамики цитокинов $INF-\gamma$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$, $IL-12$, $TGF-\beta$ у больных инфарктом миокарда с различным течением и исходом заболевания. Выявлено, что динамика цитокинов сходна с динамикой других иницирующих факторов воспаления. При осложненном течении инфаркта миокарда наблюдается более выраженная цитокиновая реакция и задержка нормализации показателей. У больных с летальным исходом инфаркта миокарда отмечена супрессия цитокинов $IL-6$ и $INF-\gamma$. Оценка цитокиновой реакции у больных инфарктом миокарда позволяет прогнозировать течение и исход заболевания.

Ключевые слова: воспаление, острый инфаркт миокарда, прогноз заболевания, динамика цитокинов.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Основными осложнениями ОИМ являются: сердечная недостаточность, аневризма левого желудочка, тромбоэмболический синдром, разрыв миокарда (наружный, межжелудочковой перегородки, папиллярной мышцы), перикардит, повторный ОИМ [2]. Изучение факторов, определяющих прогноз заболевания, позволяет выбрать правильную тактику ведения пациента — хирургическую или терапевтическую, темп активизации больного, характер реабилитационных мероприятий с учетом риск-показателей.

В настоящее время выделяется ряд факторов, определяющих ближайший прогноз у больных ОИМ: характер болевого синдрома, повышение тропонинов в крови, нарушения ритма сердца, пожилой возраст, дисфункция левого желудочка, ранее перенесенный ОИМ, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), ранее проведенная процедура реваскуляризации миокарда и др. [1, 8]. Общеизвестен факт влияния на госпитальную летальность размера очага некроза. Исследования последних лет показали, что тяжесть клинического течения и исход ОИМ во многом определяется не только размерами зоны некроза, но и особенностями течения репаративных процессов непосредственно в области инфаркта [5]. Масштабность повреждения определяет выраженность воспалительного ответа, в т.ч. количество продуцируемых цитокинов. Локально выделяемые цитокины выполняют несколько общих функций. Это формирование клеточного микроокружения, которое позволяет ограничить очаг воспаления и вызывает миграцию в очаг воспаления из кровеносных сосудов нейтрофилов, моноцитов,

лимфоидных клеток. Баланс цитокинов в очаге воспаления определяется количеством цитокинов воспаления и синтезируемых противовоспалительных цитокинов ($IL-4$, $IL-13$, $TNF-\alpha$), а также иммуносупрессорных цитокинов ($IL-10$, $TGF-\beta$). Нарушение регуляции синтеза и соотношения реактантов воспаления может обуславливать течение и прогноз заболеваний [7].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики воспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда.

Материал и методы

Нами были обследованы 124 пациента с Q-образующим ОИМ. Обследованные пациенты находились на лечении в отделении кардиореанимации и кардиологическом отделениях 13 ГКБ г. Москвы. В исследование включены 60 мужчин и 44 женщины, средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 12,05$ года. Диагноз ОИМ устанавливали на основании критериев, рекомендованных ВОЗ, включающих клинические данные, повышение кардиоспецифических ферментов — тропонина и МВ КФК, изменения ЭКГ с соответствующей динамикой и данных ЭхоКГ. В исследование не включались пациенты с острыми воспалительными, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

У больных ОИМ имели место следующие осложнения: отек легких, аневризма сердца, рецидив ИМ, эпистенокардитический перикардит, коллапс, рецидивирующие стенокардитические боли, клиническая смерть. У больных с инфарктом миокарда, осложнившимся нарушениями ритма и проводимости, наблюдались частая желудочковая экстрасистолия, частая

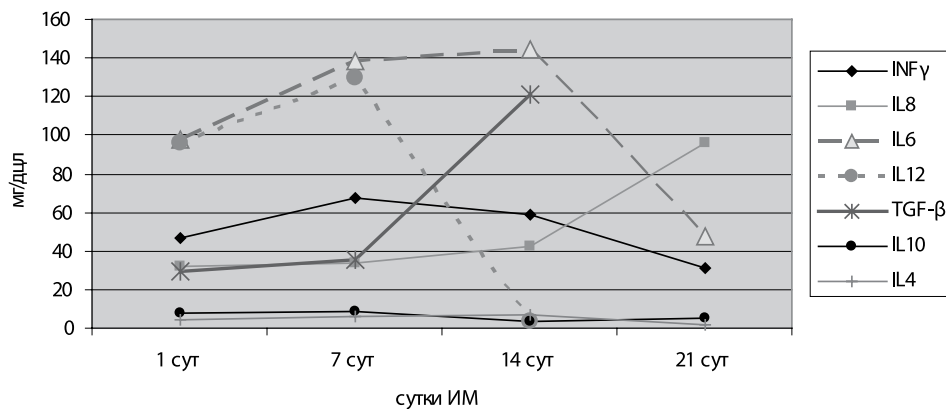


Рис. 1. Динамика цитокинов у больных ОИМ.

предсердная экстрасистолия, нарушения атриовентрикулярной проводимости II-III степени, пароксизм мерцательной аритмии. В госпитальном периоде умерли 11 пациентов. Смерть наступила от следующих причин: острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, разрыв миокарда, фибрилляция желудочков. Диагноз ОИМ подтвержден на аутопсии.

Определение цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF-β, INF-γ) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа цитокинов человека фирмы “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург). Принцип работы набора: в наборах использовались “сендвич-варианты” твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к исследуемому интерлейкину. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа интерлейкин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействовал с конъюгатом вторых антител — биотином. Количество связавшегося конъюгата считается прямо пропорциональным количеству интерлейкина в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносили авидин-пероксидазу. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски считается прямо пропорциональной количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация IL в определяемых образцах.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного “Пакета анализа”, который специально предназна-

чен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией.

Результаты

У больных ОИМ с первых суток заболевания наблюдался рост уровня цитокинов IL-6, IL-12, INF-γ с максимальными уровнями для IL-12 и INF-γ на 7 сутки, а для IL-6, TGF-β — на 14 сутки инфаркта миокарда. Для цитокинов IL-6, IL-12, INF-γ снижение уровней происходило к 21 суткам инфаркта миокарда. Нормализации цитокинов IL-8, TGF-β к концу госпитального периода не наступало (рис.1).

Динамика провоспалительных цитокинов соответствует данным развития воспалительного ответа при других инициирующих факторах и подтверждает тесную взаимосвязь компонентов воспалительной реакции [4]. Цитокины непосредственно участвуют в регуляции воспалительной реакции, обладают синергичным и перекрестным взаимодействием [12]. IL-6 служит индуктором синтеза ряда белков острой фазы воспаления (БОФ), в том числе С-реактивного белка (СРБ) и С3-компонента комплемента, поэтому его подъем с первых суток ОИМ подтверждает его регуляторную функцию. Активность IL-8, вызывающего стимуляцию лизосомальных ферментов нейтрофилов и стимуляцию ангиогенеза, определяет его функцию регулировать фагоцитоз непосредственно в зоне некроза с последующими репаративными функциями. Динамика IL-12 и INF-γ синергична и связана со способностью IL-12 усиливать синтез INF-γ, который, в свою очередь, способен также активировать макрофаги в отношении некротизированных тканей [3].

В динамике противовоспалительных цитокинов отмечался подъем IL-4 и IL-10 с первых суток ОИМ с пиком к 7 суткам IL-10 и его последующим резким снижением; повышение IL-4 наблюдалось до 14 суток с последующей резкой нормализацией. В общей картине развития противовоспалительной активности

Таблица 1

Динамика провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда с неосложненным и осложненным течением заболевания

Цитокин	INF- γ пг/мл		IL- 6 пг/мл		IL- 8 пг/мл		IL-12 пг/мл	
течение сутки ОИМ	неосл. (n-16)	осл. (n-37)	неосл. (n-16)	осл. (n-37)	неосл. (n-16)	осл. (n-37)	неосл. (n-16)	осл. (n-37)
1 сутки	41,91 $\pm 2,39$	49,86 $\pm 2,95^*$	80,95 $\pm 4,48$	109,71 $\pm 3,4^{**}$	20,28 $\pm 2,42$	40,25 $\pm 2,26^{**}$	76,96 $\pm 1,09$	111,73 $\pm 1,74^{**}$
7 сутки	38,42 $\pm 2,4$	90,70 $\pm 3^{**}$	145,99 $\pm 3,43$	131,76 $\pm 3,44^{**}$	19,11 $\pm 1,97$	46,06 $\pm 1,97^{**}$	129,89 $\pm 0,23$	128,93 $\pm 1,35$
14 сутки	35,84 $\pm 2,93$	76,83 $\pm 2,9^{**}$	178,49 $\pm 2,25$	118,54 $\pm 3,76^{**}$	22,62 $\pm 3,87$	57,62 $\pm 2,02^{**}$	144,1 $\pm 0,56$	102,57 $\pm 1,27^{**}$
21 сутки	20,5 $\pm 1,1$	25,17 $\pm 1,62^{**}$	2,5 $\pm 0,12$	63,17 $\pm 1,71^{**}$	20,84 $\pm 1,7$	49,77 $\pm 0,45^{**}$	—	—

Примечание: * — достоверность различий между группами осложненного и неосложненного ОИМ ($p < 0,05$); ** — достоверность различий между группами осложненного и неосложненного ОИМ ($p < 0,001$).

цитокинов обращает на себя внимание их резкое снижение после достижения максимальных значений. Такая динамика, по-видимому, связана с тем, что на определенном этапе возникает необходимость торможения воспалительных реакций с постепенным переходом к репаративным процессам. В этом случае процесс регулируется противовоспалительными цитокинами. IL-4 блокирует продукцию основных воспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и ингибирует активацию макрофагов и моноцитов. IL-10, в свою очередь, ингибирует INF- γ , а так же IL-6, IL-12, TNF- α .

Подъем TGF- β достигал максимума к 14 суткам инфаркта миокарда и в госпитальном периоде нормализация показателя не наблюдалась. Очевидно, что такая динамика связана с тем, что TGF- β в большей степени ингибирует не цитокины, а лимфоциты и БОФ: гаптоглобин, церулоплазмин, СРБ, орозомукоид, $\alpha 2$ -макроглобулин [6]. Кроме того, его действие сопряжено с репаративной функцией, в случае инфаркта миокарда — с формированием рубца.

Цитокиновая сеть саморегулируется, и изменение продукции каждого из цитокинов неизбежно приводит к нарушению синтеза других участников воспалительного процесса, что в целом ведет к развитию гипер- или гипореактивности воспаления [9]. Следствием такой модификации воспалительного ответа может являться задержка репарации и развитие осложнений.

Нами была прослежена динамика провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда с осложненным течением (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, рецидивирующее течение) и сопоставлена с динамикой данных показателей у больных с инфарктом миокарда, протекавшим без осложнений в остром периоде. Результаты представлены в табл. 1.

При осложненном ОИМ наблюдались более высокие уровни провоспалительных цитокинов INF- γ , IL-8, IL-6, IL-12, начиная с первых суток инфаркта

миокарда. Одна из причин более высоких уровней провоспалительных цитокинов может быть связана с тем, что осложненное течение инфаркта миокарда во многом обуславливается размерами зоны повреждения [4]. В этом случае количество продуцируемых цитокинов, которое также определяется массивностью повреждения, соответственно будет высоким. Однако это не вполне объясняет задержку нормализации уровней цитокинов в сравнении с динамикой у больных с неосложненным течением ОИМ. По-видимому, у ряда больных, при прочих равных условиях (пол, возраст, локализация инфаркта, наличие сопутствующих соматических заболеваний и др.) само течение воспалительных реакций в постинфарктном периоде может определять вероятность развития осложнений. Ряд исследований свидетельствует о взаимосвязи гиперреактивности воспалительной реакции, оцененной по уровням СРБ и IL-6, с развитием тромбоэмболий, постинфарктной стенокардии, летальным исходам, разрывом сердца, формированием аневризмы [12].

Динамика уровней противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, TGF- β у больных с неосложненным и осложненным (острая левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма и проводимости, рецидивирующее течение) течением инфаркта миокарда представлена в табл. 2.

Динамика противовоспалительных цитокинов при осложненном течении ОИМ также свидетельствовала о повышенной продукции TGF- β , IL-4, IL-10. Уровень IL-4 более выраженно нарастал с первых суток ОИМ в сравнении с динамикой у больных с неосложненным инфарктом миокарда. В отличие от благоприятного течения заболевания, пик IL-4 приходился на 14 сутки наблюдения. Однако полученные результаты не были статистически значимыми.

Для IL-10 выявлены статистически значимые отличия на 1, 7 сутки наблюдения. Начиная с 1 суток, отмечается резкий подъем цитокина с пиком на 7

Таблица 2

Динамика противовоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда с неосложненным и осложненным течением заболевания

Цитокины сут. ОИМ	IL- 4 пг/мл		IL- 10 пг/мл		TGF-β пг/мл	
	неосл. (n-16)	осл. (n-37)	неосл. (n-16)	осл. (n-37)	неосл. (n-16)	осл. (n-37)
1 сутки	2,00±1,93	5,50±5,41	1,09±1,79	11,82±5,56*	29,68±1,04	28,49±0,66
7 сутки	4,41±1,11	7,77±4,9	1,73±3,44	13,53±4,98*	36,95±0,75	34,41±1,55
14 сутки	3,18±0,44	9,04±5,07	0,50±4,43	6,05±3,14	34,42±0,48	60,98±0,5*
21 сутки	1,07±0,12	1,96±0,22	9,56±5,65	3,4±1,27	—	—

Примечание: * — достоверность различий между группами осложненного и неосложненного ИМ (p<0,05); ** — достоверность различий между группами осложненного и неосложненного ИМ (p<0,001).

Таблица 3

Уровни цитокинов у больных, умерших в остром периоде ИМ, в сравнении с выжившими пациентами и пациентами группы контроля

Исход ОИМ Цитокин	Благоприятный (n-113)	Летальный (n-11)
INF-γ пг/мл	48,72±2,84	27,14±0,01*
IL- 4 пг/мл	4,19±6,58	3,16±0,37
IL- 6 пг/мл	107,12±3,44	13,24±0,5*
IL- 8 пг/мл	32,81±2,6	26,3±0,33
IL-10 пг/мл	8,12±6,84	1,54±0,04

Примечание: * — достоверность различий между группами больных ИМ и группой летального исхода (p<0,001).

сутки и снижением к 21 дню наблюдения. У больных с благоприятным течением инфаркта миокарда подъем IL-10 определяется лишь на 21 сутки инфаркта миокарда.

Цитокин TGF-β участвует в ограничении воспалительного ответа, регулируя уровень тканевых повреждений. Он также усиливает аккумуляцию и пролиферацию фибробластов и формирование внеклеточного матрикса, что необходимо для правильной регенерации поврежденной ткани. Ростовой фактор TGF-β у больных с осложненным инфарктом миокарда был достоверно выше на 14 сутки в сравнении с больными с благоприятным течением заболевания.

Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов у больных ОИМ, возможно, является ответом на повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, направленным на торможение развившейся гиперреактивности.

Особого внимания заслуживает воспалительный ответ у пациентов с летальным исходом ОИМ. В табл. 3 представлены уровни цитокинов в 1 сутки инфаркта миокарда у больных, умерших в остром периоде, в сравнении с выжившими пациентами.

Уровень IL-6 и INF-γ в группе больных с летальным исходом ОИМ был достоверно ниже, чем в группе больных с благоприятным исходом. Возможно, нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к изменению и недостаточной миграции нейтрофилов и лимфоид-

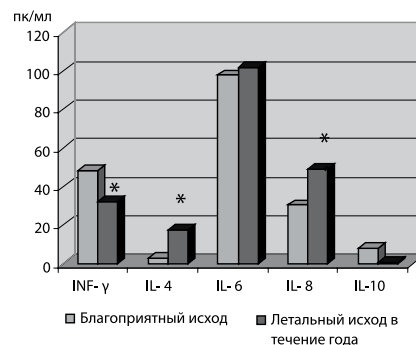


Рис. 2. Уровни цитокинов в первые сутки ИМ у больных с летальным исходом в течение года после перенесенного ОИМ (* — p < 0,05).

ных клеток к инфарктной зоне, что влечет за собой нарушение ограничения зоны некроза и неадекватной воспалительной реакции в очаге повреждения. В последнее время появился ряд данных о непосредственном кардиотоксичном влиянии ряда цитокинов TNF-α и IL-1, вызывающих индукцию апоптоза кардиомиоцитов. Выработка TNF-α и IL-1 ингибируется IL-6, следовательно их активность и кардиотоксичный эффект может усиливаться при его дефиците [10, 12].

Подобные исследования были проведены при ишемическом инсульте, где также выявлялась группа больных с пониженным содержанием БОФ и различных классов иммуноглобулинов. Выявленные изменения коррелировали с тяжестью течения заболевания и являлись прогностически неблагоприятным признаком [7].

Пониженное содержание реактантов воспаления у больных ОИМ, возможно, объясняется снижением адаптационных механизмов и защитных функций организма этой группы больных, неспособность к адекватному ответу на повреждающий фактор и является одной из причин, приводящей к неблагоприятному исходу заболевания, поскольку, возможно, недостаточное количество БОФ ведет к нарушению репаративных процессов в зоне некроза.

Анализ уровней цитокинов у больных с летальным исходом от повторного инфаркта миокарда в течение года наблюдения выявил достоверно более высокие уровни IL-4, IL-8 в 1 сутки ОИМ (рис. 2).

Исследование также выявило уменьшение концентрации INF- γ и IL-10 по сравнению с группой больных, перенесших ОИМ и выживших в течение года.

Течение воспалительной реакции при ОИМ оказывает определенное влияние на отдаленный прогноз заболевания. С неблагоприятным отдаленным прогнозом ОИМ в течение года наблюдения коррелировали достоверно более высокие уровни IL-4 и IL-8 и достоверно более низкие значения INF- γ в остром периоде. Имеющиеся работы по зависимости ремоделирования миокарда от течения воспаления в остром периоде инфаркта делают обоснованной попытку поиска прогностически значимых показателей среди факторов воспаления [11].

Выводы

1. У больных ОИМ с первых суток заболевания отмечался подъем уровня воспалительных показателей. На 1 и 7 сутки ОИМ наблюдалось повышение

уровней INF- γ , IL-6, IL-12, нормализация показателей отмечалась к 21- 28 суткам заболевания.

2. Осложненное течение ОИМ (НК и рецидивирующее течение) сопровождалось более выраженной активностью воспалительного процесса: достоверно более высокие уровни в 1 сутки инфаркта миокарда — INF- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; на 7 сутки — INF- γ , IL-8, IL-10, а также выявлялась задержка нормализации цитокинов к 21-28 суткам.

3. У больных с летальным исходом ОИМ отмечена супрессия воспалительных показателей с достоверно более низкими значениями в 1 сутки ОИМ уровней INF- γ , IL-6.

4. В результате проведенного исследования выявлена взаимосвязь цитокиновой реакции с течением и прогнозом острого инфаркта миокарда. Определена возможность использования показателей IL-6 и INF- γ в качестве предикторов неблагоприятного исхода инфаркта миокарда.

Литература

1. Виноградов А.В., Журавлева И.А., Воеводина Н.Ю. / Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда по биохимическим маркерам // Кардиология.— 1999.— № 2.— С. 39-40.
2. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра) // Российский кардиологический журнал. — 1999. — № 1. — С. 6-15.
3. Оранский П.П., Ханферян Р.А. Уровни цитокинов у больных Q-позитивным инфарктом миокарда в сыворотке крови и культурах мононуклеаров крови// Цитокины и воспаление, -2009- № 2 —С.31-34.
4. Потапнев М.П. Значение иммунорегуляторных цитокинов в формировании реакции воспаления // Здоровоохранение. — 1996. — №11. — С.50-54.
5. Рябов В.В., Марков В.А., Попонина Ю.С. и др. Цитокины и аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда//Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2007 — №6 — С.79-64.
6. Сергиенко И.В., Семёнова А.Е., Масенко В.П и др. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология -2009 — №12 -С. 4-10.
7. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда// Неврологический вестник — 2007-Т.XXXIX, вып.1 — С.22-25.
8. Чернецов В.А. Раннее прогнозирование осложнений инфаркта миокарда // Врач.— 2000.— № 2.— С. 25-26.
9. Чопяк В.В. Цитокины и их роль в воспалительных процессах// Медицинские новости. — 1997. — №9. — С.18-19.
10. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C. Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies // Circulation. — 1995. — Vol.91. — P.631 — 634.
11. Munford R.S. Statins and the acute phase response // N. Engl.J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P.2016 — 2018.
12. Munger M., Johnson B., Amber I.J. et al. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol.77. — P.723 — 727.

Abstract

Acute myocardial infarction is a severe cardiovascular pathology. Recent studies have demonstrated that its clinical course depends not only on the size of necrosis zone, but also on the local inflammation activity. In this study, the dynamics of various cytokines (INF- γ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and TGF- β) in patients with different clinical course and outcome of acute myocardial infarction was investigated. It was shown that cytokine dynamics is similar to the dynamics of other pro-inflammatory factors. Complicated clinical course of myocardial infarction is characterised by manifested cytokine reaction and delayed normalisation of cytokine levels. In fatal myocardial infarction, IL-6 and INF- γ cytokines are suppressed. The evaluation of cytokine reaction in myocardial infarction patients could be used for predicting the clinical course and outcome of the disease.

Key words: Inflammation, acute myocardial infarction, prognosis, cytokine dynamics.

Поступила 30/02 — 2010

© Коллектив авторов, 2010
(495) 674-49-68

[Чукаева И.И. (*контактное лицо) — профессор, зав.кафедрой, Орлова Н.В. — д.м.н., доцент кафедры; Спирыкина Я.Г. — к.м.н., ст. лаборант кафедры, Пухальский А.Л. — д.м.н., зав.лабораторией, Соловьева М.В. — к.м.н., доцент кафедры].

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА СЛУЧАЕВ РАЗРЫВА СЕРДЦА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Рудакова Л.Е.¹, Рахматуллов Ф.К.^{1*}, Бондаренко Л.А.¹, Фаткабраров М.Ф.², Фаткабрарова А.М.¹

¹Медицинский институт Пензенского государственного университета, кафедра внутренних болезней, Пенза; ²МУЗ ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина, Пенза

Резюме

Статья посвящена изучению разрыва сердца при инфаркте миокарда. Исследование основано на данных статистических отчетов кардиологической службы г. Пензы за 2003–2008 гг. и результатах ретроспективного анализа 61 архивной истории болезни пациентов с разрывом сердца при инфаркте миокарда, умерших в кардиологических и терапевтических отделениях города от разрыва сердца. Установлена распространенность, морфологические и клинические проявления разрывов сердца при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый период, разрывы сердца, ретроспективный анализ.

Серьезным и часто фатальным осложнением ИМ являются разрывы сердца. В большинстве случаев они происходят в период между первым и восьмым днями заболевания, когда наиболее выражены процессы миомаляции.

В литературе имеются различные данные о частоте возникновения разрывов миокарда у больных ИМ [8]. Отмечается, что внешние разрывы сердца являются причиной смерти приблизительно каждого десятого больного ИМ [3]. Разрывы межжелудочковой перегородки (МЖП) и отрыв сосочковой мышцы возникают значительно реже — лишь в 1–3% случаев [13].

Разрывы сердца являются третьей, наиболее частой, причиной смерти после кардиогенного шока и отека легких [12].

Клинические проявления разрывов миокарда многообразны [12]. Внешние разрывы миокарда в одних случаях протекают молниеносно, приводя к мгновенной смерти, в других случаях клиническая картина разрыва наблюдается в течение нескольких минут. Как в тех, так и в других случаях, разрывы миокарда редко диагностируются при жизни. Различают третий вариант разрыва миокарда — подострый, при котором размеры отверстия в миокарде невелики, оно частично или полностью тромбируется и нередко “подпавается” к перикарду, образуя ложную аневризму, вероятность разрыва которой очень высока [6,10,14].

В ряде случаев сердце рвется не мгновенно. Разрыву предшествует предразрывный период, продолжительность которого может составлять от нескольких часов до суток [9]. При своевременном распознавании предразрывного периода в случае подострого протекающего разрыва миокарда у больных появляется шанс на проведение экстренной хирургической операции.

Не менее важна своевременная диагностика внутренних разрывов сердца, поскольку единственным эффективным методом лечения пациентов как с разрывом МЖП, так и разрывом папиллярной мышцы, является хирургическая операция [12]. Но, чтобы

больной “дошел” до хирургов, необходимо научиться в кратчайшие сроки диагностировать разрывы сердца. Врачи недостаточно хорошо знакомы с клиникой разрывов миокарда и теми факторами, которые способствуют их возникновению, именно поэтому диагноз “разрыв миокарда”, как правило, является находкой на аутопсии.

Хотя в настоящее время единственным методом лечения разрывов сердца является хирургическое вмешательство, последнему может быть подвергнута лишь очень небольшая часть больных. В подавляющем большинстве случаев его выполнение невозможно из-за быстроты развития событий. Поэтому хирургический метод, как бы он ни был усовершенствован, как бы тщательно ни была организована помощь больным с разрывами сердца, не может быть решением проблемы. Необходима разработка и использование методов, направленных на профилактику этого грозного и, практически всегда, фатального осложнения. Один из таких методов — раннее чрескожное коронарное вмешательство, существенно уменьшающее риск разрыва миокарда при инфаркте [15].

В литературе последних лет стали появляться сообщения об экспериментальных исследованиях, целью которых является предотвращение разрыва после ИМ. Но это дело будущего, а в настоящее время необходимо уточнить частоту возникновения и факторы риска разрыва сердца, его клинические и морфологические проявления, что позволит выделить пациентов, угрожаемых по данному осложнению ИМ.

В связи с этим, путем ретроспективного анализа нами предпринята попытка уточнить распространенность, клинические и морфологические проявления разрывов сердца при инфаркте миокарда.

Материал и методы

Исследование — ретроспективное, использованы данные статистических отчетов кардиологической службы г. Пензы за 2003–2008 гг., истории болезни и результаты аутопсий умерших от ИМ в 2007–2008 гг.

Таблица 1

Количество аутопсий умерших от ИМ в стационарах г. Пензы и частота разрывов сердца в 2003–2008 гг.

Год	Общее число аутопсий при ИМ			Число летальных исходов от разрыва миокарда в абсолютных цифрах и %		
	Первичный ИМ	Повторный ИМ	Всего	Первичный ИМ	Повторный ИМ	Всего
2003	52	61	113	13 (25,0%)	4 (6,6%)	17 (15,0%)
2004	45	48	93	13 (28,8%)	3 (6,2%)	16 (17,2%)
2005	35	46	81	10 (28,5%)	5 (10,8%)	15 (18,5%)
2006	39	66	105	14 (35,8%)	4 (6,0%)	18 (17,1%)
2007	72	83	155	24(33,3%)	10 (6,4%)	34 (21,9%)
2008	59	89	148	16 (27,1%)	11 (12,4%)	27 (18,2%)

Всего за период с 2003 по 2008 гг. произведено 710 аутопсий, выявлено 127 разрывов сердца, проанализирована 61 история болезни пациентов с ИМ, умерших от разрыва сердца в 2007–2008 гг.

Изучались следующие показатели: место разрывов сердца в структуре причин смерти при первичных и повторных ИМ, частота внешних и внутренних разрывов, зависимость частоты разрывов сердца от пола и возраста пациентов, влияние локализации ИМ на частоту разрывов сердца, сроки возникновения разрывов миокарда от начала ангинозного приступа, особенности клинической картины больных ИМ, умерших от разрыва сердца, особенности ЭКГ в “предразрывный” период и во время разрыва сердца.

Результаты

В табл. 1. представлены данные о количестве аутопсий умерших от ИМ в стационарах г. Пензы, проведенных в 2003–2008 гг., и частоте разрывов сердца при первичном и повторном ИМ.

Из представленных данных следует, что разрыв сердечной мышцы— это частая причина смерти больных ИМ, и в настоящее время наблюдается рост последней. Разрывы сердца значительно чаще происходят при первичном ИМ, нежели при повторном. При первичном ИМ разрыв сердца выявляется у каждого 4–3 умершего.

В 2007–2008 гг. проведено 303 патолого-анатомических исследования умерших от ИМ в больницах г. Пензы. Разрывы сердца обнаружены в 61 (20,1%) случае. Внешних разрывов было 57 (93,4%), внутренних — 4 (6,6%). Топографическая характеристика внешних разрывов представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, чаще всего происходили разрывы передней стенки левого желудочка, несколько реже — задней. Разрывы других локализаций встречались значительно реже и примерно с одинаковой частотой. В одном случае обнаружен разрыв правого желудочка.

Внутренние разрывы обнаружены всего в 4 случаях: 3 случая разрыва межжелудочковой перегородки и 1 случай с надрывами задней стенки левого желудочка.

Среди умерших от разрыва сердца женщин было 43 (70,5%), мужчин— 18 (29,5%), хотя среди больных ИМ в анализируемые годы (2007–2008) женщины были в меньшинстве и составляли соответственно 36 и 40 %, но, тем не менее, разрывы сердца чаще имели место у женщин, нежели у мужчин.

По возрасту умершие от разрыва сердца больные распределялись следующим образом (табл. 3).

Представленные данные позволяют отметить, что разрывы сердца чаще происходили у пациентов старше 65 лет. Средний возраст мужчин составил $67,9 \pm 2,2$, женщин — $73,8 \pm 3,3$ года.

Распределение больных ИМ, умерших от разрыва сердца, по срокам возникновения разрывов представлено в табл. 4.

Из данной таблицы следует, что в 54 (88,5%) случаях разрывы миокарда произошли в течение первых 7 суток после развития ИМ, в 6 случаях— на 8–10 сутки и только в одном случае, который характеризовался рецидивирующим течением, разрыв возник на 16 суток от начала ИМ и на 3 суток после рецидива ИМ.

Клинически разрывы миокарда диагностированы только в 12 случаях из 61, что составляет 19,7%.

Разрывы миокарда макроскопически были разнообразными. Чаще они имели вид узкой щели линейной или дугообразной формы длиной от 1,5 до 3,5 см.

Таблица 2

Топографическая характеристика внешних разрывов сердца у умерших от ИМ в 2007–2008 гг.

Локализация разрыва	Число случаев, (%)
Передняя стенка левого желудочка	22 (38,6%)
Задняя стенка левого желудочка	16 (28,1%)
Верхушка сердца	4 (7%)
Граница передней стенки и межжелудочковой перегородки	4 (7%)
Боковая стенка левого желудочка	2 (3,5%)
Граница задней стенки и межжелудочковой перегородки	2 (3,5%)
Граница боковой и задней стенки	4 (7%)
Задняя стенка правого желудочка	1 (1,8%)
Циркулярный разрыв	2 (3,5%)

Таблица 3

Распределение больных, умерших от разрыва сердца, по возрасту и полу (в абсолютных цифрах)

Пол	Возраст в годах				
	50–55	56–60	61–65	66–70	Старше 71
Мужчины	1	3	-	6	8
Женщины	1	2	-	9	31
Всего	2	5	-	15	39

Во всех случаях поражение миокарда трансмуральное и распространенное с захватом нескольких областей левого желудочка. Края разрыва преимущественно неровные, миокард вдоль разрыва пропитан кровью. Канал разрыва в толще миокарда имел ступенчатый вид, проходя между пластами миокарда на разных уровнях. Совпадение локализации разрыва эндокарда и эпикарда было обнаружено в 23 случаях, в остальных 38 случаях внутреннее отверстие не совпадало с наружным. Одиночные разрывы обнаружены в 86,8% случаев, множественные – в 13,2%.

Микроскопическая картина была разнообразна и зависела от срока ИМ. При разрывах в первые 1-2 дня ИМ изменения в мышечных волокнах были представлены набуханием, смазанностью поперечной исчерченности, гомогенизацией, кариорексисом, пикнозом ядер, появлением и увеличением инфильтрации сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами. При давности ИМ 3-5 суток выявлялось истончение в той или иной степени миокарда, некроз мышечных волокон всей или почти всей толщи стенки, уменьшался и исчезал межмышечный отек, нарастала лейкоцитарная инфильтрация. Мышечные волокна имели ступенчатый разрыв с разволокнением и последующим пропитыванием свежей кровью. Вне разрыва некроз мышечных волокон был выражен в разной степени, наблюдалось общее малокровие. В более поздние сроки, на 7-10 сутки ИМ происходило уменьшение количества в инфильтрате сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, появлялись вновь образованные кровеносные сосуды, малые лимфоциты, плазмоциты, увеличивался базофильный внеклеточный материал. При этом разрыв происходил в уменьшенной по толщине стенке, представленной незрелым, молодым соединительнотканым остовом на месте некротизированных мышечных волокон с обилием полнокровных расширенных тонкостенных кровеносных сосудов типа синусоидов и капилляров. По линии разрыва пропитывание кровью было менее выражено, чем при разрыве в первые сутки ИМ. При рецидивирующем течении ИМ в кар-

тине разрыва сочетался некроз мышечных волокон и молодой, незрелой соединительной ткани разной степени выраженности. При применении гепарина в 4 случаях смерти на 5-7 сутки наблюдалось диффузное пропитывание кровью зоны ИМ, в т.ч. и линии разрыва.

В диагностике разрывов сердца у больных ИМ большое значение придается клиническим проявлениям. У 42 больных начало заболевания характеризовалось интенсивными, длительными болями в области сердца, плохо купируемыми наркотическими анальгетиками, требующими неоднократного их применения, у 12 больных боли были умеренной интенсивности, но купировались наркотиками только на короткое время, у 7 больных болевой синдром был полностью купирован. В целом продолжительность болевого синдрома составляла от нескольких часов до 7 суток. У 11 больных отмечался “светлый” промежуток между окончанием болей и разрывом сердца продолжительностью от 2 до 4 суток. У 11 больных смерть наступила внезапно на фоне относительного благополучия. У остальных 39 больных на фоне возобновления интенсивных болей в сердце развился кардиогенный шок, рефрактерный к проводимой терапии.

Гипертонической болезнью страдали 88,5% больных, умерших от разрыва сердца. Артериальное давление оставалось высоким после развития инфаркта миокарда у 74 % больных.

На ЭКГ, зарегистрированной до разрыва миокарда, у всех больных выявлялись признаки трансмурального инфаркта миокарда, застывшая монофазная кривая с высоким зубцом Т у 18 больных, зубец QS с подъемом сегмента ST на 4-6 мм – у 28, у остальных пациентов отмечался менее выраженный подъем сегмента ST.

В момент наступления клинической смерти в 41 (67,2%) случае регистрировался синусовый ритм, переходящий в идиовентрикулярный, в 10 (16,3%) – идиовентрикулярный ритм, в 3 (4,9%) – мерцание предсердий, в 5 (8,1%) – фибрилляция желудочков,

Таблица 4

Сроки возникновения разрыва сердечной мышцы у больных ИМ

Пол	Период времени (в сутках)			
	до 2 суток	3–7 суток	7–10 суток	16 суток
Мужчины	4	11	2	1
Женщины	6	33	4	

в 2 (3,2%)— полная атриовентрикулярная блокада. Все эти нарушения ритма заканчивались асистолией.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что в последние 2–3 десятилетия существенно изменилась структура причин смерти больных ИМ. Если раньше (1980–1990 гг.) наиболее частой причиной смерти были нарушения ритма, то сейчас на первое место выходит острая сердечная недостаточность и значительно чаще стали возникать разрывы сердца [1, 7, 9].

В данной ситуации возникает вопрос: почему у одних больных трансмуральный ИМ заканчивается образованием крепкого рубца, а у других происходит разрыв сердца? Однозначного ответа на этот вопрос в настоящее время не существует, да и быть не может. Очевидно, что процесс рубцевания зависит от большого количества факторов, многие из которых в последние годы являются объектом пристального научного интереса врачей различных специальностей: морфологов, генетиков, иммунологов, кардиологов [1, 2, 11].

Морфологи выделяют два варианта некроза при разрыве миокарда: коагуляционный и колликвационный, процесс заживления при которых значительно отличается. Коагуляционный некроз возникает у пациентов с достаточной реактивностью организма и хорошим кровоснабжением участков миокарда, прилежащих к инфаркту. Организация ИМ осуществляется за счет макрофагальной реакции со стороны окружающей ткани и сохранившихся в толще ИМ живых клеток. Некротические массы резорбируются и макрофаги постепенно превращаются в фибробласты, затем в фиброциты, образуются сосуды капиллярного типа, а некротические массы замещаются соединительно-тканым рубцом.

Колликвационный некроз возникает при тяжелой хронической коронарной недостаточности и декомпенсации сердца. В условиях лизиса мертвой ткани образование рубца идет другим путем. Лизис касается главным образом мышечных волокон и сопровождается коллапсом стромы, что неизбежно ведет к истончению стенки сердца. Этот процесс протекает без клеточной пролиферации. В пролиферате почти нет макрофагов и новообразованных сосудов [4].

Значительное влияние на развитие разрыва сердца оказывают метаболические и регенеративные процессы. Именно этим можно объяснить, что разрывы сердца преимущественно возникают у пациентов преклонного возраста, когда, с одной стороны, существенно уменьшается активность метаболических и репаративных процессов, а с другой— увеличивается степень коронарной недостаточности, возрастает число пораженных коронарных артерий, у большинства больных развивается сердечная недостаточность [5].

Многочисленные экспериментальные исследования последних лет показали, что состояние сердечной мышцы зависит от активности определенных генетических механизмов. Установлено, что группа генов матричной металлопротеиназы (ММР) играет определенную роль в разрушении межклеточного вещества сердца [11].

Некроз миокарда запускает целый каскад иммунных нарушений с образованием провоспалительных деструктивных цитокинов, которые активизируют лизосомальные механизмы клеточных повреждений и ответственны за возникновение “несостоятельности” соединительно-тканного каркаса, разрушение внеклеточного коллагенового матрикса миокарда [4].

Полученные нами данные о более частых разрывах сердца при первичном инфаркте миокарда, нежели повторном, согласуются с результатами большинства авторов [1, 10, 15].

Б.И. Гороховский и др., исследуя на вскрытии сердца с разрывами, во всех случаях выявили тромбоз основного ствола или его боковых ветвей, трансмуральность поражения миокарда и слабо выраженную систему коллатерального кровообращения. Мышца сердца в неинфарцированной зоне была в удовлетворительном состоянии с небольшими очагами кардиосклероза. Авторы пришли к заключению, что разрывы сердечной мышцы возникают при слабо выраженных склеротических изменениях в миокарде, а также при недостаточно развитой системе коллатерального кровообращения [1].

Выявленное нами существенное преобладание внешних разрывов над внутренними хорошо известно и подтверждается многими авторами [1, 8, 11].

При исследовании локализации внешних разрывов установлено, что чаще всего разрыву подвергается передняя стенка левого желудочка. Аналогичные данные получены другими авторами, которые объясняют данный факт тем, что инфаркты миокарда передней стенки чаще бывают трансмуральными и поэтому чаще осложняются разрывом [5].

Результаты проведенного нами патологоанатомического исследования свидетельствуют о том, что разрыву более подвержены сердца женщин. Среди больных ИМ и среди умерших от ИМ за все годы наблюдения преобладали мужчины, а среди умерших от разрыва сердца 70,5% составляли женщины преимущественно старше 70 лет. Разрыв сердца— это, прежде всего, поражение соединительно-тканного остова. Полученные данные, по-видимому, указывают на то, что соединительная ткань сердца у женщин больше, чем у мужчин, предрасположена к разрыву. Известно, что нарушения в структуре соединительной ткани у женщин начинаются раньше, чем у мужчин (в возрасте 40–45 лет) в связи с изменением гормонального статуса и имеют различные клинические проявления.

Выводы

1. Разрывы сердца значительно чаще происходят при первичном, нежели при повторном ИМ. При первичном ИМ разрыв сердца выявляется у каждого 4–3 умершего, при повторном — у каждого 6–5. Преобладают внешние разрывы сердца, которые составляют 93,4%, тогда как внутренние разрывы — 6,6%. Чаще всего (38,6%) происходят разрывы передней стенки левого желудочка, несколько реже (28,1%) — задней, разрывы других локализаций встречаются значительно реже и примерно с одинаковой частотой.

2. Разрывы сердца чаще происходят у пожилых пациентов. Среди умерших от разрыва сердца 70,5% составляют женщины — преимущественно, старше 70 лет. Разрывы миокарда в 88,5% случаев возникают в течение первых 7 суток от начала развития инфаркта миокарда. Артериальное давление остается высоким после развития инфаркта миокарда у 74 % больных.

3. Разрыв миокарда сопровождается интенсивными, длительными болями в 68,9% случаев, умеренными болями — в 31,1%, “светлый промежуток” продолжительностью от 2 до 5 суток между оконча-

нием болей и разрывом сердца выявляется у 18,0% пациентов.

4. На ЭКГ, зарегистрированной до разрыва сердца, у всех больных выявляются признаки трансмурального поражения миокарда. У подавляющего большинства пациентов (83,5%) в момент наступления клинической смерти возникает идиовентрикулярный ритм, значительно реже регистрируются фибрилляция желудочков (8,1%), мерцательная аритмия (4,9%), полная атриовентрикулярная блокада (3,2%). Все эти нарушения ритма заканчиваются асистолией.

5. Макроскопически разрыв имеет линейную или дугообразную форму с трансмуральным распространением, края разрыва неровные, пропитаны кровью, канал разрыва имеет ступенчатый вид. Микроскопически картина разрыва зависит от срока ИМ. В первые двое суток изменения мышечных волокон представлены набуханием, смазанностью поперечной исчерченности, пикнозом клеток, нейтрофильными инфильтратами. При давности ИМ 3–5 суток выявляется некроз мышечных волокон, уменьшается и исчезает межмышечный отек, нарастает лейкоцитарная инфильтрация.

Литература

1. Гороховский Б. И. Аневризмы и разрывы сердца.—М.: МИА, 2001.—С. 1074.
2. Кац Я.А. Инфаркт и разрыв миокарда. Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума “Кардиология 2006”.—М.: 2006.—С. 69–71.
3. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца.—М.: “Университет пабблишинг”, 2001.—С. 463.
4. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия.—М.: Медицина, 2001.—Т.1.—С. 526.
5. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия.—М.: Медицина, 2001.—Т.2.—С.731.
6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система.—М.: БИНОМ, 2003.—С. 856.
7. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда.—М.: Медицина, 1981.—С. 288.
8. Сторожаков Г. И. Разрывы миокарда //Сердце.—2007.—№4.—С. 224–225.
9. Becker R.G., Gore J.M., Lambrew C. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. //J. Am. Coll. Cardiol.—1996.—V. 27.—№6.—P. 1321–6.
10. Frances C, Romero A, Grady D. Left ventricular pseudoaneurysm. //J. Am. Coll. Cardiol.—1998.—V. 32.—№3.—P. 557–561.
11. Matsmura S, Iwanaga S, Mochizuki S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. //Am. J. Clin. Invest.—2005.—V. 115.—№3.—P. 599–609.
12. Reardon M.J., Carr C.I., Diamond A. Ischemic left ventricular free wall rupture: prediction, diagnosis, and treatment. //Am. Thorac. Surg.—1997.—V. 64.—№5.—P. 1509–1513.
13. Reeder G.S. Identification and treatment of complication of myocardial infarction. //Lancet—1995.—V. 70.—P. 880.
14. Yeo T.C., Malouf J.F., Oh J.K. et al. Clinical profile and outcome in 52 patients with cardiac pseudoaneurysm. //Am. Intern. Med.—1998.—V. 128.—№4.—P. 299–305.
15. Yip H.K, Wu C.J., Chang H.W. et al. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. //Chest.—2003.—V. 124.—№2.—P. 565–71.

Abstract

The paper focuses on myocardial rupture in acute myocardial infarction, based on the annual reports of Penza City cardiology service (2003–2008) and retrospective medical history analysis of 61 patients, who died in cardiology and therapy departments of city hospitals due to acute myocardial infarction and myocardial rupture. The prevalence, morphological and clinical features of myocardial rupture in acute myocardial infarction are described.

Key words: Myocardial infarction, acute phase, myocardial rupture, retrospective analysis.

Поступила 21/01 – 2010

© Коллектив авторов, 2010

440064, г. Пенза, ул. Лядова 40 “А” – 15

[Рудакова Л.Е. — к.м.н., доцент кафедры, Рахматуллин Ф.К. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Бондаренко Л.А. — к.м.н., доцент кафедры, Фаткаббаров М.Ф. — зав. патологоанатомическим отделением, Фаткаббарова А.М. — клинический ординатор кафедры].

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА

Медведев И.Н.*, Даниленко О.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета, Курск

Резюме

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, но не нормализует её. Достигнутые результаты испытывают достоверную отрицательную динамику при не строгом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоз сосудов глаза в анамнезе, комплексная коррекция.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время одно из лидирующих мест принадлежит артериальной гипертонии (АГ), которая в последние годы нередко сочетается с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), что приводит к резкому увеличению риска развития внутрисосудистого тромбообразования [1,6]. Так, поражение органа зрения при данной патологии отмечается в 10% — 12%, нередко сочетаясь с безвозвратной потерей зрения. Не вызывает сомнения, что лечение больных с сосудистыми поражениями любой локализации требует комплексной коррекции. В этой связи проведено испытание влияния комплекса, включающего в себя сочетание современного гипотензивного препарата (антагониста кальция), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 23 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т.ч. 9 мужчин и 14 женщин среднего возраста (48,3±0,8 года). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписке из стационара, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза. У больных отмечалась АГ при МС состоя-

щим из НТГ, гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 25 здоровых лиц аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) — набором фирмы “Лахема” Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [13], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [12,14]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (АГП) [8] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [7]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [5] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [3], с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевой активатор плазминогена [3,4] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Таблица

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей (n=23, M±m)				Контроль, (n=25, M±m)
	Исходные значения	2 мес	4 мес	12 мес	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	82,7±0,23	87,9±0,45 p ₁ <0,05	92,6±0,31 p ₁ <0,05	88,2±1,7 p ₁ <0,05	99,8±0,30 p<0,01
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	95,2±1,5	101,6±2,8 p ₁ <0,05	116,4±1,7 p ₁ <0,01	110,7±2,1 p ₁ <0,05	147,6±0,6 p<0,01
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки	1,15±0,03	1,16±0,004 p ₁ <0,05	1,26±0,007 p ₁ <0,05	1,25±0,05 p ₁ <0,05	1,48±0,02 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка до компрессии, мин	9,67±0,06	9,32±0,05 p ₁ <0,05	9,18±0,06 p ₁ <0,05	9,28±0,06	8,8±0,10 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка после компрессии, мин	7,83±0,02	7,42±0,04 p ₁ <0,05	7,05±0,04 p ₁ <0,05	7,21±0,04	5,9±0,20 p<0,01
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки	1,23±0,01	1,25±0,02 p ₁ <0,05	1,30±0,004 p ₁ <0,05	1,29±0,02	1,49±0,40 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность результатов лечения.

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [11] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл) (НПО “Ренам”), адреналина (5×10^{-6} М, завод Геден Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. (1999) [10]. Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ по Балуда В.П. и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии с расчетом индекса антиагрегационной активности стенки сосуда (ИААСС) [2]. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат дилтиазем в дозе 360 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена — пиоглитазон, в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [9]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца строгой терапии и еще через 8 месяцев при не строгом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе наблюдения за больными в течение 12 месяцев, побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2,5 — 3 нед. лечения артериальное давление стабили-

зировалось: систолическое — $132,3 \pm 1,7$ мм рт.ст., диастолическое — $86,7 \pm 2,1$ мм рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У пациентов в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,24 \pm 0,03$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты $5,83 \pm 0,07$ мкмоль/л). К 4 мес. терапии у больных нивелировалась гиперлипидемия (концентрация ОЛ снизилась на 25,1%), при сохранении невыраженной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, снизившихся на 11,2% и 21,4% соответственно (p<0,01). Концентрация ХС ЛПНП понизилась на 16,6% при увеличении уровня ХС ЛПВП на 16,5%, обеспечив снижение коэффициента атерогенности плазмы в 1,4 раза. Отмечено достоверное увеличение АОА плазмы в 1,3 раза, обеспечивающее подавление выраженности перекисидации липидов в жидкой части крови. Так, уровни первичных продуктов ПОЛ — АГП и вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений к 4 мес. терапии статистически значимо снизились, не достигнув, однако, уровня контроля (p<0,01), с дальнейшим ухудшением показателей к 1 году наблюдения.

Уровень АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, составив $82,7 \pm 0,23\%$ и $95,2 \pm 1,5\%$ соответственно, при уровне ИААСС $1,15 \pm 0,03$. К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась на 12,0%, после пробы с венозной окклюзией — на 22,3%, что обусловило достоверное увеличение ИААСС до $1,26 \pm 0,007$. При не строгом соблюдении немедикаментозной коррекции в дальнейшем обнаружена тенденция к снижению достигнутых результатов к 1 году наблюдения, что указывало на сохранение тромбогенной опасности у пациентов.

У больных до начала лечения отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосу-

дистой стенки: время лизиса фибринового сгустка было увеличено до $9,67 \pm 0,06$ мин., достигая на фоне временной венозной окклюзии $7,83 \pm 0,02$ мин; ИФАСС составлял $1,23 \pm 0,01$, в контроле — $1,49 \pm 0,40$. В результате 4-месячной коррекции исследуемым комплексом установлено небольшое, но статистически значимое снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии на 5,1% и 10,0%, соответственно. При этом, ИФАСС увеличился до $1,30 \pm 0,004$, с тенденцией к снижению активности фибринолиза к концу наблюдения, что дополнительно указывало на сохранение тромбогенной опасности у больных.

Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($28,7 \pm 0,08$ с), в контроле — $48,9 \pm 0,09$ с, несколько медленнее с АДФ ($34,7 \pm 0,09$ с), в контроле — $65,4 \pm 0,22$ с и ристомисином ($36,9 \pm 0,4$ с), в контроле — $70,8 \pm 0,15$, еще позднее с H_2O_2 ($44,7 \pm 0,2$ с), в контроле — $77,8 \pm 0,12$ с и тромбином ($47,7 \pm 0,5$ с), в контроле — $84,2 \pm 0,12$ с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($97,3 \pm 0,4$ с), в контроле — $167,6 \pm 0,15$ с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки недостаточно способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

В результате 4-месячной терапии у больных на фоне временной ишемии сосудистой стенки отмечено достоверное удлинение времени развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями при отрицательной динамике достигнутых результатов к году наблюдения. Наиболее ранняя АТ отмечена с коллагеном — $40,6 \pm 0,2$ с, при исследовании через год — $36,1 \pm 0,3$ с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием ристомисицина, АДФ и H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, оставаясь, однако, далекими от уровня контроля (к 4 месяцам — $73,7 \pm 0,08$ с и $131,6 \pm 1,2$ с, соответственно, к 12 месяцам — $62,5 \pm 0,08$ с и $121,9 \pm 1,6$ с). При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения была достигнута достоверная положительная динамика времени АТ, однако оно также не достигло уровня контроля. Оценка АТ через год терапии выявила достоверное ухудшение достигнутых результатов. АТ при сочетании АДФ+адреналин, через 4 и 12 мес — $46,3 \pm 0,09$ с и $38,4 \pm 0,7$ с, АДФ+коллаген — $37,7 \pm 0,12$ с и $33,9 \pm 0,15$ с, адреналин+коллаген — $34,7 \pm 0,08$ с и $28,8 \pm 0,07$ с соответственно. При этом, ИААСС к 4 мес. терапии достоверно увеличился: для коллагена — на 17,2%, H_2O_2 — на 13,5%, ристомисицина — на 13,3%, тромбина — на 12,4%, АДФ — на 9,7%, адреналина — на 5,0% с достоверной отрицательной динамикой к году

наблюдения. ИААСС сосудистой стенки при сочетании индукторов претерпел аналогичную динамику, что указывает на несомненное усиление выработки в стенках сосудов антиагрегантов, достаточно важным из которых является простациклин.

Проведение теста с венозной окклюзией выявило в исходе снижение на его фоне уровня дискоидных форм тромбоцитов в крови больных до $59,9 \pm 0,4\%$, при увеличении в кровотоке количества диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов. Сумма активных форм тромбоцитов больных до лечения при венозном застое превышала контроль в 7,0 раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось $13,6 \pm 0,04$ и $4,2 \pm 0,01$ на 100 свободно-лежащих тромбоцитов соответственно (в контроле — $1,8 \pm 0,5$ и $0,02 \pm 0,004$ на 100 свободно-лежащих тромбоцитов соответственно) при достоверном увеличении количества тромбоцитов в агрегатах, указывая на недостаточность влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Через 4 месяца лечения дилтиаземом и пиоглитазоном в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой временная венозная окклюзия позволила выявить нарастающую способность стенки сосуда к выбросу простациклина в кровоток. Это обеспечило позитивное влияние на содержание и соотношение активных форм тромбоцитов и их агрегатов в крови больных данной группы. Так, количество дискоцитов увеличилось до $87,0 \pm 0,25\%$ при превышении величины суммы активных форм тромбоцитов до уровня контроля в 2,3 раза. Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов, средних и больших агрегатов, достоверно снизилось, превышая, однако, контрольный уровень в 2,7 раза и в 20 раз соответственно, при этом число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, оставалось выше, чем у здоровых людей, в 1,5 раза. Не строгое соблюдение в дальнейшем немедикаментозной коррекции обусловило достоверную отрицательную динамику достигнутых результатов к году наблюдения, несмотря на продолжение лекарственной терапии.

Обсуждение

Известно, что обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Динамика липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, при применении различных индукторов *in vitro* [5, 11]. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии, фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомисином.

Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. У больных также была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз, на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, указывая на высокий риск повторного тромбообразования.

Назначение включенным в исследование больным оцениваемого комплекса лечения, состоящего из антагониста кальция дилтиазема, гипокликемического препарата пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что значительно улучшило, но полностью не нормализовало функцию сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обуславливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена на фоне временного венозного застоя, что указывает на сохранение тромбогенного риска. Положительные изменения в стенке сосудов привели к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с ее стороны на тромбоциты, но не нормализуя полностью агрегационную активность последних. Замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и на ее фоне во многом обуславливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функ-

ционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведенного лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям со стороны стенки сосудов.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен в значительной мере улучшить у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения. Последующее не строгое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на продолжение приёма препаратов, приводит к снижению выраженности достигнутых результатов.

Выводы

1. Лечебный комплекс, включающий дилтиазем, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев в значительной мере улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, не обеспечивая, однако, достижения уровня контроля.

2. Достигнутые к 4 мес результаты примененного лечения достоверно снижаются при последующем 8-месячном несоблюдении или нарушении немедикаментозной его составляющей.

Литература

- Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд. СПб. ГМУ. -1999.-203 с.
- Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело.-1983.-№6.-с.17-20.
- Балуда, В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. — 1987.- № 9.— С.51-53.
- Балуда, В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза // Кардиология. — 1988. — № 5. — с. 103 — 105.
- Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // Москва. — Ньюдиамед — АО. — 1999. — 217 с.
- Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром Х. Часть I. История вопроса и терминология // Эфферентная терапия. 2000.-Т.6, №2.-с.3-15.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983.-№3.-с. 33-36.
- Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. М.-2004.-290 с.
- Шитикова А.С., Тарковский Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике // Клини. лабор. диагностика. 1997.-№2.-с.23-35.
- Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов в кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117с.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-Vol. 19-p. 3-11.
- Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clinical Chem. 1972.-Vol.18.-p. 499-502.
- Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. 1994.-Vol.15.-p.1300-1331.

Abstract

The study was aimed at the evaluation of complex therapy (diltiazem, pioglitazone, and non-pharmaceutical measures) in the correction of anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant vascular wall activity among patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and recent ocular vessel occlusion. It was demonstrated that after 4 months of the above-mentioned complex therapy, the anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant vascular wall activity was improved, but not normalised. At the same time, the investigated parameters significantly deteriorated if the non-pharmaceutical therapy compliance was low.

Key words: Vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, recent ocular vessel thrombosis, complex correction.

Поступила 11/04 – 2010

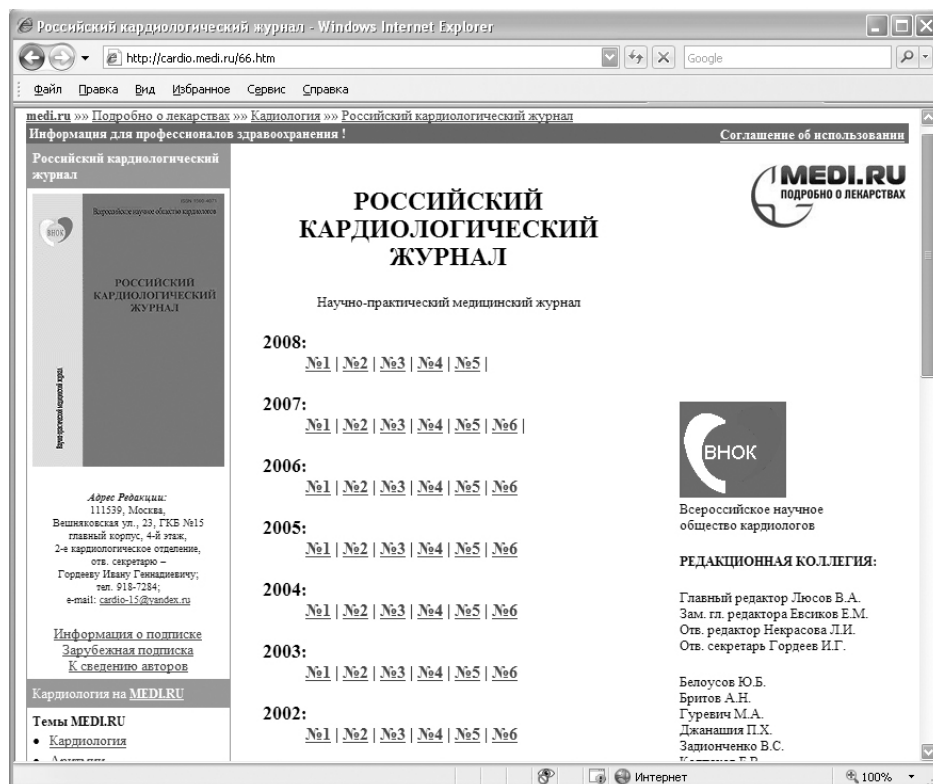
© Коллектив авторов, 2010

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

Тел.: 8-910-273-22-63

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Даниленко О.А. – к.м.н., врач – офтальмолог Курской областной больницы микрохирургии глаза].

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



СВЯЗЬ ОСТЕОНЕКТИНА С НЕКОТОРЫМИ БИОМАРКЕРАМИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И КАЛЬЦИНОЗЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Рагино Ю.И.^{1*}, Кашианова Е.В.¹, Чернявский А.М.², Волков А.М.², Полонская Я.В.¹, Иванова М.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН (НИИ терапии СО РАМН);

² Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий”, Новосибирск

Резюме

Прямым способом биоманнитного сепарирования белков с магнитными микросферами исследовано содержание в крови белка-маркера стромальных стволовых клеток с остеогенной потенцией — остеонектина — у 45 мужчин с коронарным атеросклерозом и 45 сопоставимых по возрасту мужчин без ИБС (контроль). Определены повышенная концентрация остеонектина в крови, особенно у мужчин со стенозирующим атеросклерозом (СА) и кальцинозом коронарных артерий, и ее значимые независимые ассоциации с некоторыми ключевыми биомаркерами атеросклероза, метаболического синдрома и наличием СА и кальциноза коронарных артерий. Полученные результаты позволяют заключить, что остеонектин может быть одним из новых биомаркеров СА и кальциноза коронарных артерий.

Ключевые слова: остеонектин, стенозирующий атеросклероз, кальциноз коронарных артерий, биомаркеры атеросклероза.

Коронарный атеросклероз является патоморфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность и смертность от осложнений которой остаются высокими в мире и в России. В зарубежных и российских публикациях подчеркивается комплексный характер и значимость таких звеньев атерогенеза как дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, воспаление и другие [2, 10]. В последние годы в проблеме атеросклероза, в отношении высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, большое внимание уделяется изучению стенозирующего атеросклероза (СА) и кальциноза аорты и коронарных артерий [9], в том числе активно ведется поиск их новых биомаркеров.

Известны данные об участии в атерогенезе костно-мозговых стволовых клеток гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки. Предполагается, что пролиферирующие в интиму сосудов клетки имеют костно-мозговую природу и проникновение циркулирующих в кровотоке костно-мозговых колониеобразующих стволовых клеток гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки в интиму сосудов происходит в местах концентрации липидов и развития атеросклеротических очагов [1, 4]. Стромальные стволовые клетки несут на своей поверхности маркер остеонектин — неколлагеновый гликопротеин костной ткани, избирательно связывающий соли кальция и фосфора с коллагеном. Остеонектин усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки. По мнению некоторых исследователей, высокое содержание в периферичес-

ком кровотоке остеонектин-положительных клеток может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса в сосудистой стенке [5, 6, 11].

Целью настоящего исследования было изучение содержания в крови белка остеонектина у мужчин с коронарным атеросклерозом, а также его связи с наличием у пациентов СА и кальциноза коронарных артерий и с некоторыми другими биомаркерами атеросклероза путем прямого способа биоманнитного сепарирования белков с магнитными микросферами.

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках Программы совместных научных исследований НИИ терапии СО РАМН и НИИ патологии кровообращения после его одобрения этическими комитетами обоих учреждений. В исследование было включено 90 мужчин 41-73 лет (средний возраст — 56,6±4,6 лет). Всеми обследованными заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

Основную группу составили 45 пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом при проведении селективной коронароангиографии на ангиографической установке “Advantex LC/LP” (General Electric, США), без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК, поступивших в Клинику ФГУ ННИИПК на операцию аортокоронарного шунтирования, и у которых в ходе операции при наличии интраоперационных показаний была проведена эндартериэктомия из коронарной артерии. Гистологический анализ материала эндартериэктомии, содержащего инти-

Таблица 1

Содержание белка остеонектина в сыворотке крови (мг/мл) у мужчин с коронарным атеросклерозом и контрольной группы

Методы оценки белка	Группы лиц	Средняя	Ошибка средней	Стандартное отклонение	Минимум - максимум	p
Метод Лоури	Атеросклероз	6,39*	0,49	1,19	3,15-11,69	0,000
	Контроль	3,87	0,25	0,81	1,85-5,77	
Метод электрофореза	Атеросклероз	5,75*	0,49	1,45	2,22-9,35	0,000
	Контроль	2,39	0,31	1,16	0,91-3,91	

му-медиа коронарной артерии, был проведен после стандартной окраски гематоксилин-эозином и Ван Гизон на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (C. Zeiss) с цифровым фотовыходом. Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе был $30,1 \pm 2,1$ кг/м², средний объем талии (ОТ) — $102,2 \pm 8,7$ см, среднее САД/ДАД — $140,2 \pm 16,8$ / $88,7 \pm 9,0$ мм рт. ст.

Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 45 мужчин, проходящих обследование в Клинике НИИ терапии СО РАМН, без ИБС согласно данным клинико-функциональных исследований, включая запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду. Средний ИМТ в группе был $27,7 \pm 2,4$ кг/м², средний ОТ — $94,5 \pm 8,8$ см, среднее САД/ДАД — $142,6 \pm 15,7$ / $89,9 \pm 9,3$ мм рт. ст. По числу курящих мужчин группы были также сопоставимы.

У всех мужчин однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (общий холестерин, ХС, триглицериды, ТГ, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, ЛВП-ХС и ЛНП-ХС) и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе Labsystem FP-901 (Финляндия). Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs (Biomerica, BCM Diagnostics, DSL) определяли в сыворотке крови уровни С-пептида, высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП), фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8) на ИФА анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Измерение содержания белка остеонектина в сыворотке крови проводили с использованием протеомной технологии “PureProteome Protein A and Protein G Magnetic Beads” (Millipore, США). Использовали прямой способ биоманнитного сепарирования белков с магнитными микросферами Protein A and Protein G Magnetic Beads и магнитным сепаратором Magna GrIPTM Rack. Приводим краткое описание методики.

Магнитные микросферы соединяли с антителами к специфическим антигенам А и G и 3-кратно промывали раствором фосфатного буфера, pH 7,4 с 0,1%

Твин 20. Далее, к ним добавляли 25 мкл кроличьих поликлональных антител к остеонектину человека (Chemicon, США), пробы инкубировали при комнатной температуре 10 минут на миниротаторе Bio RS-24 с платформой PRS-22 (Биосан, Латвия) и 3-кратно промывали раствором фосфатного буфера. К полученным комплексам добавляли 1 мл сыворотки крови обследуемых. Для образования комплекса иммуномагнито-чувствительных микросфер с рецепторами к остеонектину человека пробы инкубировали при 4 °С на миниротаторе Bio RS-24 с платформой PRS-22 в течение 1 часа. Затем пробы промывали 3-кратно раствором фосфатного буфера и добавляли для элюции 60 мкл 0,2 М глицина (pH 2,5), инкубировали 2 мин., переносили супернатанты в новые пробирки, добавляя 5 мкл 1 М трис (pH 8,5). Количественную оценку выделенного белка остеонектина в супернатантах проводили: 1) измерением белка по общепринятому методу Лоури и соавт. (1951) и 2) методом электрофореза в 6% полиакриламидном геле на аппарате “SE 600 Ruby Standard Dual Cooled Vertical” (GE Healthcare, Австрия) 1,5 часа при последующей окраске геля Coomassie blue R. Денситометрия гелей осуществлялась с использованием трансиллюминаторной системы “GelDoc” (BioRad, США). В качестве стандарта использовали набор белковых калибраторов “Sigma” (High Range, Molecular Weight 36-200 kDa), содержащий кроличий миозин 200 kDa, бета-

Таблица 2

Сравнение биомаркеров липидного обмена, углеводного обмена и воспаления между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и контрольной (M±σ)

Показатель	Атеросклероз	Контроль
Общий ХС, мг/дл	223,2±30,6	215,1±31,5
ЛВП-ХС, мг/дл	40,1±10,2*	56,1±9,6
ТГ, мг/дл	178,4±73,6*	112,3±61,7
ЛНП-ХС, мг/дл	147,2±35,1	140,3±33,9
Глюкоза, мм/л	5,5±1,0	5,6±1,1
С-пептид, нг/мл	1,2±0,5*	0,4±0,2
вчСРП, мг/л	5,5±3,1*	1,2±0,6
ФНО-альфа, пг/мл	3,7±1,3*	1,8±0,8
ИЛ-1-бета, пг/мл	1,8±0,7	1,6±0,7
ИЛ-6, пг/мл	10,9±2,5*	5,2±1,3
ИЛ-8, пг/мл	23,4±8,8	17,1±5,9

Примечание: * — различие с контрольной группой при p<0,05.

Таблица 3
Корреляционные связи содержания белка остеоонектина в сыворотке крови с исследованными биомаркерами атеросклероза у всех обследованных мужчин (n=90)

Исследуемые биомаркеры	Содержания остеоонектина в сыворотке крови	
	r Пирсона	r Спирмена
Общий ХС	0,167	0,155
ЛПВП-ХС	-0,478**	-0,497*
ЛПНП-ХС	0,189	0,193
ТГ	0,322*	0,334
Глюкоза плазмы	0,413**	0,423*
С-пептид	0,396**	0,418**
вчСРП	0,235	0,247
ФНО-альфа	0,379**	0,355**
ИЛ-1-бета	0,113	0,128
ИЛ-6	0,282*	0,299
ИЛ-8	0,345*	0,377*
СА и кальциноз коронарных артерий (n=31)	0,309**	0,317*

Примечание: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

галактозидазу *E. coli* 116 кDa, кроличью фосфорилазу б 97 кDa, БСА 66 кDa, печеночную глутаминдегидрогеназу 55 кDa, яичный овальбумин 45 кDa, кроличью глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназу 36 кDa. Учитывалось, что молекулярный вес остеоонектина – 43 кDa.

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии Программы SPSS for Windows, используя дескриптивный, корреляционный и линейно-регрессионный анализы. Критерием статистической достоверности был $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным оценки содержания остеоонектина в сыворотке крови методом Лоури было отмечено различие между основной и контрольной группами: у мужчин с коронарным атеросклерозом концентрация остеоонектина в сыворотке крови была в 1,65 раз выше, чем в контрольной группе (табл. 1). По данным оценки содержания остеоонектина в сыворотке крови методом электрофореза, также обнаружены значимые различия между группами. Так, концентрация остеоонектина у мужчин с коронарным атеросклерозом была выше в 2,4 раза по сравнению с мужчинами контрольной группы.

Полученные результаты протеомных исследований свидетельствуют о повышенном содержании в крови при коронарном атеросклерозе маркера стромальных стволовых клеток остеоонектина и не противоречат данным мировой и отечественной литературы [1, 4-6]. Так, по данным Габбасова З.А. [1], в крови пациентов с ИБС было обнаружено значительное увеличение количества клеток, экспрессирующих антиген к остеоонектину, в отличие от здоровых доно-

ров без ИБС. Авторы предложили рассматривать повышенное количество остеоонектин-положительных клеток как новый показатель наличия и развития атеросклеротического поражения сосудов человека.

Согласно данным гистологического исследования материала энarterиозектомии, у 31 (69%) из 45 мужчин с коронарным атеросклерозом был выявлен СА и кальциноз коронарных артерий, в том числе у 2-х пациентов при гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек с кальцинозом были выявлены признаки оссификации и развития хрящевой ткани. Подобные гистологически обнаруженные признаки в атеросклеротических бляшках были описаны ранее Hunt J.L [7]. В сыворотке крови у этих 2 пациентов были обнаружены и наиболее высокие уровни остеоонектина ($>9,0$ мг/мл).

У всех 90 мужчин, включенных в исследование, в сыворотке крови были определены также уровни некоторых ключевых липидных (общий ХС, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС, ТГ), воспалительных (вчСРП, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8) и метаболических (С-пептид, глюкоза) биомаркеров атеросклероза (табл. 2). В группе мужчин с коронарным атеросклерозом оказались повышенными уровни в крови вчСРП в 4,6 раз, ФНО-альфа – в 2,0 раза, ИЛ-6 в – 2,1 раза, с-пептида – в 3 раза, ТГ – в 1,6 раз и сниженным – уровень ЛВП-ХС в 1,4 раза в сравнении с мужчинами контрольной группы.

Корреляционный анализ (табл. 3) выявил значимые корреляционные связи уровня остеоонектина в крови с уровнями в крови ТГ, ЛВП-ХС, глюкозы, С-пептида, ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8. Значимые корреляции были также отмечены между содержанием в крови остеоонектина и наличием СА и кальциноза коронарных артерий, что согласуется с данными Collin-Osdoby P. о повышенных концентрациях в крови и непосредственно в атеросклеротических бляшках при атеросклерозе некоторых белков костной ткани – таких, как остеокальцин, костные морфогенные белки, остеоонектин, остеоопонтин и др. [3].

Проведенный далее линейный регрессионный анализ также выявил значимые независимые ассоциации ($p < 0,001$) между содержанием остеоонектина в крови (независимая переменная) и уровнями в крови ТГ, ЛВП-ХС, С-пептида, ФНО-альфа, ИЛ-6, а также наличием у мужчин СА и кальциноза коронарных артерий, повышенных ИМТ и ОТ (зависимые переменные).

Обсуждая полученные результаты корреляционного и регрессионного анализов, необходимо отметить, что нами обнаружены ассоциации содержания остеоонектина в крови с такими липидными и воспалительными биомаркерами атерогенеза, которые фактически являются одновременно и биохимическими маркерами метаболического синдрома (повышенные в крови уровни ТГ, С-пептида, ФНО-альфа, сниженное содер-

жание ЛВП-ХС). Полученные результаты согласуются с результатами серии опубликованных работ, выполненных под руководством проф. Wong N.D., в которых подчеркивается выраженная ассоциация метаболического синдрома с прогрессирующим кальцинозом и стенозом аорты, аортального клапана и коронарных артерий. Авторы говорят об иницирующем и потенцирующем влиянии метаболического синдрома на раннее возникновение и значительную прогрессию СА и кальциноза коронарных артерий [8, 12].

Таким образом, на основании проведенного исследования с помощью протеомных технологий,

можно заключить, что остеонектин как маркер стромальных стволовых клеток с остеогенной потенцией, вероятно, играет важную роль в атерогенезе и может быть одним из новых биомаркеров СА и кальциноза коронарных артерий. Об этом свидетельствуют, во-первых, его повышенные концентрации в крови, особенно у лиц с СА и кальцинозом коронарных артерий и, во-вторых, его значимые независимые ассоциации с некоторыми ключевыми биомаркерами атеросклероза и метаболического синдрома, а также с самим СА и кальцинозом коронарных артерий.

Литература

1. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С. и др. Определение циркулирующих стромальных стволовых клеток с остеогенной потенцией в крови пациентов с ишемической болезнью сердца методом лазерной поточной цитометрии // Бюлл. эксп. биол. мед., 2005; 139 (2): 237-240.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. Москва, ВНОК // Кардиоваск. тер. и проф., 2009; 6 (Прил. 3), 58 с.
3. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin // Circ. Res., 2004; 95 (11): 1046-1057.
4. Gabbasov Z.A., Agapov A.A., Saburova O.S. et al. Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2007; 85(3-4): 295-300.
5. Gadeau A.P., Chaulet H., Daret D. et al. Time course of osteopontin, osteocalcin, and osteonectin accumulation and calcification after acute vessel wall injury // J. Histochem. Cytochem., 2001; 49: 79-86.
6. Gossli M., Modder U.I., Atkinson E.J. et al. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol., 2008; 52(16): 1314-1325.
7. Hunt J.L., Fairman R., Mitchell M.E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study // Stroke, 2002; 33: 1214-1219.
8. Ibebuogu U.N., Ahmadi N., Hajsadeghi F. et al. Measures of coronary artery calcification and association with the metabolic syndrome and diabetes // J. Cardiometab. Syndr., 2009; 4(1): 6-11.
9. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2007; 27: 642-648.
10. Tabet F., Rye K.A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress // Clin. Sci., 2009; 116 (2): 87-98.
11. Trion A., van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis // Am. Heart J., 2004; 147(5): 808-814.
12. Wong N.D., Sciammarella M.G., Polk D. et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium // J. Am. Coll. Cardiol., 2003; 41: 1547-1553.

Abstract

Blood levels of osteonectin (a protein marker of stromal stem cells with osteogenic potential) were measured, using the method of biomagnetic protein separation with magnetic microspheres, in 45 men with coronary atherosclerosis and 45 age-matched controls without coronary heart disease. Osteonectin concentration was maximal in men with atherosclerotic stenosis (AS) and calcinosis of coronary arteries. Osteonectin levels were independently associated with several key markers of atherosclerosis, metabolic syndrome, and coronary AS and calcinosis. Therefore, osteonectin could be one of the new markers of coronary AS and calcinosis.

Key words: Osteonectin, atherosclerotic stenosis and calcinosis of coronary arteries, atherosclerosis biomarkers.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ № МД-539.2007.7 и РФФИ № 09-04-00374а

Поступила 25/02 — 2010

© Коллектив авторов, 2010
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
тел: (383) 2674743,
факс: (383) 2642516,
E-mail: ragino@mail.ru

[Рагино Ю.И. (*контактное лицо) — д.м.н., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, Каштанова Е.В. — к.б.н., научный сотрудник, Чернявский А.М. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Волков А.М. — д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии, Полонская Я.В. — к.б.н., ст. научный сотрудник, Иванова М.В. — ст. научный сотрудник].

ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С РАННИМ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТОМ

Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А.*

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

Резюме

В работе проведена стратификация сердечно-сосудистого риска у молодых женщин до 45 лет с ранним эстрогендефицитом. Обследовано 206 женщин с различными видами эстрогендефицита (синдром преждевременной недостаточности яичников, ранняя менопауза, синдром овариэктомии) и контрольная группа из 50 здоровых женщин. Изучали модифицируемые (артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, абдоминальное ожирение, курение, стресс) и немодифицируемые (отягощенная наследственность по ранней менопаузе и ранней сердечно-сосудистой патологии у матери) факторы риска. Исследование показало, что большинство женщин с ранним эстрогендефицитом, преимущественно с ранней менопаузой, имеют три и более факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: женщины, ранний эстрогендефицит, сердечно-сосудистый риск, другие факторы риска.

Общеизвестное повышение заболеваемости и смертности женщин от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в период менопаузы [9] во многом объясняется снижением продукции эстрогенов [5]. При ранней (преждевременной) менопаузе на фоне эстрогендефицита глубокие негативные биохимические и метаболические изменения развиваются на 10-15 лет раньше, чем при физиологической менопаузе. Это приводит к тому, что уже в 35 – 40 лет запускаются механизмы развития раннего атеросклероза, повышается периферическая резистентность сосудов, что приводит к повышению артериального давления, формированию метаболического синдрома. Относительный риск развития ССЗ при этом увеличивается в 1,27 раза [2] по сравнению с менопаузальными женщинами в возрасте старше 45 лет. И чем раньше возраст наступления менопаузы, тем выше риск развития ССЗ: до 40 лет риск увеличивается в 1,53 раза, в возрасте 40-45 лет – в 1,42 раза [8]. Среди женщин с ранним эстрогендефицитом (РЭД) регистрируется более высокий уровень летальности от ишемической болезни сердца (ИБС), риск развития инсульта повышается в 2,03 раза по сравнению с женщинами с поздней менопаузой [6]. Одномоментное выключение функции яичников при их удалении (двусторонняя овариэктомия) в молодом возрасте (до 45 лет) сопряжена с четырехкратным увеличением риска развития ССЗ [6] и высоким уровнем летальности от кардиальной патологии [10]. Раннее прекращение менструаций независимо от причин (естественная или хирургическая менопауза) после 60 лет в течение каждых последующих 10 лет приводит к 7-кратному повышению риска ИБС [2].

Но все же оценка влияния менопаузы на сердечно-сосудистое здоровье женщин остается спорной, поскольку трудно отдифференцировать эффекты старения организма от специфических проявлений эс-

трогендефицита. Природной моделью для изучения причинно-следственных связей менопаузы и ССЗ являются молодые женщины с РЭД, у которых влияние возраста еще мало значимо. Актуальность изучения здоровья молодых женщин продиктована современной тенденцией “омоложения” климакса, особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях эстрогендефицита и необходимостью нового подхода к стратификации сердечно-сосудистого риска с целью разработки мер по профилактике ССЗ.

Цель работы – изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом в сравнении с контрольной группой и их стратификация.

Задачи исследования состояли в сопоставлении частоты модифицируемых факторов риска ССЗ (артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии, курения, избыточной массы тела, абдоминального ожирения, курения) в основной и контрольной группах; в определении частоты немодифицируемых факторов риска ССЗ (отягощенной наследственности по ранней менопаузе и ранних ССЗ у матери) в основной и контрольной группах; в стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД в зависимости от причины развития менопаузы.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе специализированного приема по патологии климакса МУЗ ГKB №5 г. Челябинска. В работу включена группа женщин с РЭД (n=206), средний возраст которых составил $41 \pm 3,0$ года, с климактерическим синдромом (вегетососудистые, психо-эмоциональные проявления) на фоне нарушений менструального цикла. К критериям нарушенного менструального цикла отнесены

Таблица 1

Гормональный профиль женщин с РЭД и контрольной группы

	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэк- томии (n=41)	Основная группа РЭД (n=206)	Контрольная группа (n=50)
ФСГ	89,6±36,3*	71,5±32,4*	66,2±22,3*	75,1±33,6*	5,6±3,1
ЛГ	38,3±14,1*	35,2±21,5*	46,0±24,0*	37,2±18,9*	5,9±7,9
Е	31,5±25,0*	35,3±26,0*	35,5±32,7*	33,9±25,7*	128,1±97,8
ПГ	2,3±5,2*	4,5±7,4*	5,1±9,3	3,9±6,9*	13,8±12,7

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

олигоменорея и/или опсоменорея, или аменорея в течение трех и более месяцев у женщин с интактной маткой в перименопаузе, аменорея от 1 года до 5 лет у женщин в ранней постменопаузе. Основная группа женщин (n=206) была разделена на 3 подгруппы по виду РЭД. Первую подгруппу составили женщины с синдромом преждевременной недостаточности яичников (СПНЯ) (n=40), сюда же отнесены женщины среднего возраста — 39,6±3,2 года с недостаточностью яичников после гистерэктомии. Во вторую подгруппу вошли женщины (n=125) с ранней, до 45 лет, спонтанной менопаузой со средним возрастом 43,9±1,7 лет. В третью подгруппу включены женщины с синдромом овариэктомии (n=41), средний возраст которых составил 39,3±6,2 лет. Контрольная группа (n=50) была сформирована из здоровых женщин того же возраста, что и лица основной группы — 40,7±2,9 лет ($p > 0,05$) с сохраненным неизменным менструальным циклом, без климактерических жалоб, без изменений гормонального профиля.

Для объективизации РЭД всем обследуемым определяли уровни половых стероидов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е) и прогестерона (ПГ) (табл. 1).

Для исключения влияния нарушений функции щитовидной железы на менструальный цикл оценивался уровень тиреотропного гормона. Значимых различий получено не было.

Из модифицируемых факторов риска учитывали наличие АГ (систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст.; диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.) [4]. В плазме венозной крови определяли уровень общего холестерина (ОХ) (ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л), показатели липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л) [1]. Оценивали гемоглобин крови (г/л), глюкозу капиллярной крови натощак (ммоль/л), протромбиновый индекс (ПТИ) (%). У всех женщин определяли антропометрические показатели: рост, вес тела с последующим вычислением индекса массы тела Кетле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с расчетом коэффициента ОТ/ОБ [4]. ИМТ ≥ 25 оценивался как избыточная

масса тела. Наличие центрального (абдоминального) ожирения верифицировалось при коэффициенте ОТ/ОБ $\geq 0,8$ [1]. По данным 12-стандартного отведения ЭКГ устанавливалось наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по критерию Соколова и Корнелльскому индексу [4].

Из наследственных факторов учитывали раннее развитие ССЗ у матери и возраст наступления менопаузы у матери до 45 лет. Все женщины основной и контрольной групп были опрошены по стандартной схеме, включающей в себя данные о семейном положении (замужем, незамужем), уровне образования (среднее, высшее), наличии стрессовой ситуации в период, предшествующий менопаузе, курении более 1 сигареты ежедневно.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие тяжелых ССЗ в анамнезе (операции на сердце, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тяжелые нарушения ритма сердца), сахарный диабет I или II типа, операции на матке и/или яичниках по поводу злокачественных новообразований, лучевая и химиотерапия.

Стратификация сердечно-сосудистого риска осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2007 года [7] и Европейской шкалы суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE [3].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программных продуктов SPSS 11,0 версии. Рассчитывались общепринятые показатели описательной статистики, применялись параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, по критерию Scheffe оценивались межгрупповые различия. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе женщин с РЭД (n=206) АГ зарегистрирована у 32 человек (15,5%) а в контрольной группе — у 6 женщин из 50 (12,0%) ($p = 0,01$). В подгруппах лиц с РЭД чаще всего АГ, в сравнении с контрольной группой, встречалась среди лиц с ранней менопаузой — у 46 из 125 (36,8%) ($p = 0,002$) и среди женщин с овариэктомией — у 15 из 41 (36,6%) ($p = 0,008$).

Таблица 2

Показатели артериального давления у женщин с ранним эстрогендефицитом и контрольной группы

	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контрольная группа (n=50)
САД, мм рт.ст.	115,7±15,5	125,0±17,2*	121,0±18,2	122,7±17,3*	116,4±15,1
ДАД, мм рт.ст.	74,6±10,8	80,0±12,1*	79,8±13,0	78,6±12,0*	74,6±9,5

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Липидный профиль у женщин с ранним эстрогендефицитом и контрольной группы

	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контрольная группа (n=50)
ОХ, ммоль/л	5,5±1,2	5,7±1,2*	4,8±1,2	5,5±1,2*	5,0±0,6
ТГ, ммоль/л	1,2±0,8	1,2±0,7	1,1±0,6	1,2±0,6	1,1±0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,0*	3,6±1,0*	3,3±1,1	3,5±1,0*	2,7±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,4	1,6±0,5*	1,5±0,5*	1,6±0,4*	1,8±0,4

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Средний уровень САД в основной группе составил 122,7±17,3 мм рт. ст., а в контрольной группе – 116,4±15,2 мм рт. ст. ($p=0,021$). Уровень ДАД у лиц с РЭД был также достоверно выше по сравнению с контрольной группой – 78,6±12,0 мм рт. ст. и 74,6±9,5 мм рт. ст. соответственно ($p=0,03$). Максимально высокие показатели САД и ДАД по сравнению с контрольной группой встречались у женщин с ранней менопаузой (125,0±17,3 мм. рт. ст.) ($p=0,027$) (табл.2).

Средний уровень ОХ в основной группе был выше и составил 5,5±1,2 ммоль/л в сравнении с контрольной группой – 5,0±0,6 ммоль/л ($p=0,0001$). Наиболее высокие уровни ОХ в сравнении с контрольной группой зарегистрированы у женщин с ранней менопаузой (5,7±1,2 ммоль/л) ($p=0,002$). Уровень ЛПНП в основной группе превышал показатели в контрольной группе – 3,5±1,0 ммоль/л и 2,7±0,6 ммоль/л ($p=0,0001$) соответственно. Наибольшим уровнем ЛПНП был среди лиц с ранней менопаузой – 3,6±1,0 ммоль/л ($p=0,0001$) и в группе СПНЯ – 3,5±1,0 ($p=0,016$) в сравнении с контрольной группой. Уровень ЛПВП был ниже в основной группе в сравнении с контрольной – 1,6±0,4 ммоль/л и 1,8±0,4 ммоль/л ($p=0,002$) соответственно. Самым низким уровнем ЛПВП был среди женщин с синдромом овариэктомии – 1,5±0,5 ммоль/л ($p=0,027$). Показатели ТГ значимо не отличались в группах и подгруппах (табл. 3).

По уровню глюкозы и гемоглобина достоверных различий в основной и контрольной группах и подгруппах не получено. Значение ПТИ было выше у женщин основной группы 90,1±10,1% в сравнении с контрольной группой – 86,7±9,3% ($p=0,031$). В подгруппах наибольший показатель ПТИ выявлен у женщин с ранней менопаузой в сравнении с контрольной группой – 91,2±10,0% ($p=0,008$) (табл.4).

Антропометрические данные у основной и контрольной групп не имели достоверных различий. Так, ИМТ ≥ 25 среди лиц основной группы был у 98 из 206 человек (47,6%), а в контрольной группе – у 25 из 50 женщин (50%) ($p>0,05$). Наибольшее число лиц с избыточной массой тела в сравнении с контрольной группой наблюдалось среди женщин с ранней менопаузой – 52,0% ($p>0,05$). Средние значения ОТ в основной группе несколько превышали таковые в контрольной группе – 80,4±10,4 см и 78,9±10,5 см ($p>0,05$). Максимальные значения ОТ наблюдались у лиц с ранней менопаузой – 81,7±10,5 см ($p>0,05$). Показатели ОБ не имели различий в основной и контрольной группах. Но индекс ОТ/ОБ $\geq 0,8$ значительно чаще регистрировался у лиц с ранней менопаузой в сравнении с контрольной группой – у 61 женщины (48,8%) и у 15 женщин (30,0%) соответственно ($p=0,023$). В основной группе индекс ОТ/ОБ $\geq 0,8$ встречался также несколько чаще по сравнению с контрольной группой – у 88 (42,7%) и 15 женщин (30,0%) соответственно

Таблица 4

Показатели гемоглобина, глюкозы крови, ПТИ у женщин с РЭД и в контрольной группы

	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контрольная группа (n=50)
Гемоглобин крови, г/л	126,7±13,5	127,6±11,2	125,4±11,2	127,1±11,6	125,0±10,0
Глюкоза крови, ммоль/л	4,2±0,7	4,3±0,7	4,4±0,6	4,3±0,7	4,3±0,5
ПТИ, %	88,9±11,1	91,2±10,0*	88,2±9,2	90,1±10,1*	86,7±9,3

Примечание: $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 5

Немодифицируемые ФР у женщин с РЭД и контрольной группы

Наследственный анамнез	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контроль (n=50)
Отягощенная наследственность по ранней менопаузе у матери	22 (55,0%)*	45(36,0%)*	1(2,4%)	68(33,0%)*	5(10,0%)
Отягощенная наследственность по ССЗ у матери	21(52,5%)*	74(59,2%)*	22(53,7%)	117 (56,8%)*	20(40,0%)

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

($p=0,06$). ГЛЖ по результатам ЭКГ в основной группе выявлена у 18 женщин из 197 (9,1%), что несколько больше, чем в контрольной группе — у 2 женщин из 49 (4,1%) ($p > 0,05$). Наибольшая частота ГЛЖ регистрировалась у лиц с ранней менопаузой в сравнении с контрольной группой — у 14 женщин из 117(12,0%) ($p > 0,05$).

Из немодифицируемых факторов риска отягощенная наследственность по ранней менопаузе у матери достоверно чаще встречалась среди женщин основной группы — у 33,0% в сравнении с контрольной группой — у 10% ($p=0,0001$). Наиболее часто ранняя менопауза у матери регистрировалась в подгруппе женщин со СПНЯ — 55,0% ($p=0,0001$). Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ у матери среди лиц основной группы встречался чаще — у 117 женщин (56,8%) — в сравнении с лицами контрольной группы — у 20 человек (40,0%) ($p=0,016$). Самым высоким этот показатель был среди лиц с ранней менопаузой — 59,2% ($p=0,005$), (табл.5).

Указания на наличие острого или хронического стресса чаще встречались у лиц основной группы — в 44,2% случаев по сравнению с контрольной группой — у 22% ($p=0,0001$). Наиболее часто в сравнении с контрольной группой испытывали стресс женщины из подгруппы СПНЯ — 60,0% ($p=0,0001$) и женщины с ранней менопаузой — 49,6% ($p=0,001$). В основной группе женщины курили в 26,7% случаев, а в контрольной группе несколько реже — в 16% ($p > 0,05$). Наибольший процент курящих женщин выявлен среди лиц с ранней менопаузой — 28,0% ($p > 0,05$). Число женщин с высшим образованием в основной и контрольной группах существенно не отличалось —

50,5% и 56,0% соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах было примерно одинаковое число замужних женщин — 76,2% и 70,0% ($p > 0,05$) соответственно. Наибольшее число замужних наблюдалось среди лиц с овариэктомией — 87,8% ($p=0,04$). Большинство (90%) женщин обеих групп были работающими ($p > 0,05$) (табл.6).

В обеих группах, основной и контрольной, проанализирован суммарный сердечно-сосудистый риск по Европейской шкале SCORE. Все женщины по данной шкале имели одинаково низкий риск — $< 1\%$. Принимая во внимание полученные достоверные различия в частоте факторов риска в основной группе по сравнению с контрольной, проведена стратификация риска по следующим показателям: АГ, дислипидемия, стресс, отягощенная наследственность по ранней менопаузе и ранним ССЗ у матери, абдоминальное ожирение.

Женщины основной группы чаще имели 3 и более факторов риска по сравнению с контрольной группой (табл.7). Самую многочисленную подгруппу с большим количеством факторов риска по сравнению с контрольной группой составили женщины с ранней менопаузой — 60,0% ($p=0,001$) и лица со СПНЯ — 55,0% ($p=0,01$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что среди женщин молодого возраста с РЭД часто регистрируются такие факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение, повышение протромбинового индекса. В половине случаев лица с РЭД имеют наследственно обусловленную причину эстрогендефицита. Из внешних

Таблица 6

Социально-поведенческие факторы обследуемых женщин

	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контроль (n=50)
Стресс	24(60,0%)*	63(50,4%)*	4(9,8%)	91 (44,2%)*	11(22,0%)
Курящие женщины	11(27,5%)	35(28,0%)	9(22,0%)	55 (26,7%)	8(16,0%)
Образование (высшее)	22(55,0%)	63 (50,4%)	19 (46,3%)	104 (50,5%)	28(56,0%)
Семейное положение (замужние)	26(65,0%)	95(76,0%)	36(87,8%)*	157 (76,25%)	35(70,0%)
Социальный статус (работающие)	36(90,0%)	117(93,6%)	34(82,9%)	187 (90,8%)	46(92,0%)

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 7

Суммарный риск ССЗ у женщин с РЭД и контрольной группы

Количество факторов риска	СПНЯ (n=40)	Ранняя менопауза (n=125)	Синдром овариэктомии (n=41)	РЭД (n=206)	Контроль (n=50)
0-1	9 (22,5%)*	19 (15,2%)*	18 (43,9%)	46 (22,3%)*	22 (44,0%)
2	9 (22,5%)	31 (24,8%)	13 (31,7%)	53 (25,7%)	19 (38,0%)
≥3	22 (55,0%)*	75 (60,0%)*	10 (24,4%)	107 (51,9%)*	9 (18,0%)

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

факторов, возможно влияющих на развитие РЭД, является высокий уровень стресса. Такие факторы, как избыточная масса тела, уровень глюкозы, гемоглобина и курение по частоте значимо не отличались от показателей в контрольной группе. То есть эти факторы не являлись определяющими в данной когорте лиц.

Самый высокий суммарный сердечно-сосудистый риск был выявлен у женщин с ранней менопаузой вследствие неблагоприятного фона по липидным нарушениям и частоте АГ, уровню протромбина, центральному ожирению, отягощенной наследственности по ранней менопаузе и ССЗ у матери. Женщины со СПНЯ имеют более значительный вес немодифи-

цируемых ФР, отличаются наиболее тесной взаимосвязью эстрогендефицита со стрессом. Особенностью липидных нарушений данной подгруппы является преобладание атерогенных фракций. Женщины после овариэктомии, по нашим данным, значительно не отличались от контрольной группы.

Таким образом, стратификация сердечно-сосудистого риска у молодых женщин должна проводиться с учетом факторов риска раннего развития эстрогендефицита. Превентивные меры по профилактике и лечению ССЗ у пациенток с РЭД должны включать в себя, контроль АД и раннее выявление липидных нарушений, а в ряде случаев — проведение генетической консультации.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК III пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6(6).
2. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Пособие для врачей. Москва: 2008; 17-24.
3. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) Европейского общества кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 33 (1): 3-8.
4. Сметник В.П. Эффекты половых гормонов, их дефицита и заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему // В кн.: Медицина климактерий / Под ред. В.П. Сметник, Ярославль: Издательство Литера, 2006; 438-451.
5. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis // Menopause. 2006; 13(2):265-79.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // J. Hypertens. 2007; 25: 1105-1187.
7. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease // Arch Intern Med. 1999. 24; 159 (10):1061-6.
8. Peterson S, Peto V, Rayner M et al. European Cardiovascular Disease Statistics. 2nd ed. London: British Heart Foundation, 2005.
9. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy // Menopause. 2009; 16(1):15-23.

Abstract

The paper is focused on the problems of cardiovascular risk stratification in women with early oestrogen deficiency (manifested before the age of 45 years). In total, 206 women with various types of oestrogen deficiency (early ovarian insufficiency syndrome, early menopause, ovariectomy syndrome), as well as 50 healthy controls, were examined. The presence of modifiable (arterial hypertension, dyslipidemia, hyperglycaemia, abdominal obesity, smoking, stress) and non-modifiable (early menopause and early cardiovascular disease in mother) was evaluated. Most women with oestrogen deficiency (typically, due to early menopause) had three or more cardiovascular risk factors.

Key words: Women, early oestrogen deficiency, cardiovascular risk, other risk factors.

Поступила 07/05 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
тел./факс: (351) 263-84-08,
тел.: (351) 790-21-33
E-mail: centrclimax@mail.ru

[Вардугина Н.Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактики и семейной медицины, Азаренкова Т.А. (*контактное лицо) — соискатель, врач-терапевт высшей категории городского специализированного приема по патологии климакса муниципального учреждения здравоохранения городской клинической больницы №5].

КАРДИОХИРУРГИЯ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Баяндин Н.Л.¹, Васильев К.Н.^{1*}, Гендлин Г.Е.²

¹Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, отделение кардиохирургии, Москва; ²Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

Резюме

Представлен анализ результатов выполнения 207 операций аортокоронарного шунтирования в различные сроки от начала инфаркта миокарда у больных с тяжелым многососудистым поражением, стенозом ствола левой коронарной артерии. Определены показания к экстренным и неотложным хирургическим вмешательствам у больных ранней постинфарктной стенокардией. Путем проведения однофакторного и многофакторного статистического анализа выявлено, что основными предикторами ранней госпитальной летальности являются выполнение операции в ранние сроки постинфарктозного периода у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 30% и кардиогенным шоком. Выполнение аортокоронарного шунтирования по поводу ранней постинфарктной стенокардии у больных с сохранной систолической функцией миокарда левого желудочка возможно в любые сроки после его начала.

Ключевые слова: факторы риска, аортокоронарное шунтирование, ранняя постинфарктная стенокардия, кардиогенный шок.

В настоящее время в связи с ростом числа диагностических ангиографий в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается число кандидатов на хирургическую реваскуляризацию, в том случае, если рентгенэндоваскулярные процедуры технически не выполнимы вследствие многососудистого окклюзирующего поражения коронарных артерий и стеноза ствола левой коронарной артерии. Преимущества ранней хирургической реваскуляризации включает в себя ограничение расширения зоны инфаркта миокарда левого желудочка и уменьшение затрат на длительное пребывание больного в стационаре. Во время ожидания операции у больных высокого риска отмечается большее количество осложнений увеличивающих летальность, таких как острая сердечная недостаточность, рецидив инфаркта миокарда [1]. С другой стороны операция в раннем периоде после инфаркта может приводить к дополнительному повреждению миокарда [2,3,4]. Это вынуждает исследователей изучать вопрос об оптимальных сроках проведения хирургического вмешательства после ИМ, исследовать другие факторы, способные оказать влияние на прогноз таких операций. [5,6,7]

Целью нашего исследования было выявление факторов риска влияющих на непосредственные результаты операции аортокоронарного шунтирования у больных с ранней постинфарктной стенокардией (РПС).

Материалы и методы

Изучен исход 207 операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) проведенного нами в различные сроки от начала инфаркта в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГКБ №15 в период с 2000-2009 год у больных ранней постинфарктной стенокардией.

Диагноз инфаркт миокарда ставился на основании клинических и лабораторных данных (повышение уровня кардиоспецифических ферментов), характерных изменений электрокардиограммы. Всем больным помимо общеклинических проводили специальные инструментальные и рентгенологические исследования: селективную коронарографию и вентрикулографию с оценкой сегментарной сократимости левого желудочка. Степень поражения коронарного русла оценивали по результатам коронарографического исследования, проведенного не менее чем в двух проекциях. Гемодинамически значимыми считали сужение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$, коронарной артерии $\geq 60\%$. Сократительную способность левого желудочка также оценивали по показателям общей и сегментарной фракции выброса левого желудочка с помощью трансторакального и интраоперационного транспищеводного эхокардиографического исследования. Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли с помощью катетера Сван-Ганс. Сопоставив клинику, характер и степень поражения коронарных артерий, оценив систолическую функцию левого желудочка и состояние центральной гемодинамики у больного РПС, в составе консилиума из кардиолога, интервенционного кардиолога и кардиохирурга принимали решение о методе реваскуляризации и сроках его проведения.

Показанием для экстренной операции были: сохраняющаяся, несмотря на применение адекватной консервативной терапии, ишемия миокарда с изменениями на ЭКГ у больных с нестабильной гемодинамикой, кардиогенный шок на фоне рецидивирующего течения ИМ при технической невозможности, нецелесообраз-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	1 группа (n=47)	2 группа (n=29)	3 группа (n=131)	P
возраст	60.2±8.88	60.8±9.4	58.2±9.3	>0,05
мужчины	37 (79%)	21 (72%)	106 (81%)	>0,05
женщины	10 (21%)	8 (28%)	25 (19%)	>0,05
Q-инфаркт миокарда	30 (64%)	13 (45%)	73 (56%)	>0,05
Не-Q-инфаркт миокарда	17 (36%)	16 (55%)	58 (44%)	>0,05
Передний ИМ	29 (62%)	18 (62%)	71 (54%)	>0,05
Боковой ИМ	2 (4%)	1 (3%)	8 (6%)	>0,05
Задний ИМ	16 (34%)	10 (34%)	52 (39%)	>0,05
Артериальная гипертензия	37 (79%)	22 (76%)	90 (69%)	>0,05
ПИКС	23 (49%)	10 (34%)	39 (30%)	>0,05
Сахарный диабет	9 (19%)	5 (17%)	28 (21%)	>0,05
Язвенная болезнь	2 (4%)	2 (7%)	11 (8%)	>0,05

ности или осложнениях выполнения ангиопластики инфаркт-зависимой артерии. Больным с тяжелым многососудистым поражением, стенозом ствола левой коронарной артерии которых удалось стабилизировать при консервативном лечении или эндоваскулярном вмешательстве оперировали по неотложным показаниям в течение госпитального периода.

Больные были разделены нами на группы согласно интервалу времени прошедшего от первых клинических проявления ИМ до оперативного вмешательства. В первую группу вошли пациенты с интервалом времени от 0 до 7 суток, 2 группу от 8-14 суток и 3 группа от 15 суток и более.

Конечной точкой исследования были смерть больного или выписка из стационара. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Выживаемость больных исследовалась методом построения кривых Каплана-Мейера с оценкой по логранговому критерию, Гехана-Уилкоксона, при сравнительном анализе – в качестве критерия – χ^2 . Использовался также регрессионный анализ Кокса.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых больных составил 59,4±9,3 лет (минимальный – 37, максимальный – 82 года), мужчин – 164, женщин – 43. Q-образующий инфаркт миокарда диагностирован у 116 пациентов, не-Q-образующий – у 91 больного. По полу, возрасту и сопутствующей патологии, локализации инфаркта миокарда группы достоверно не различались между собой см. таблица 1.

Аортокоронарное шунтирование по экстренным показаниям выполнено у 47 (100%) больных первой группы, 14 (48%) во второй и у 13 (10%) в третьей группе. По неотложным показаниям, в течение госпитального периода, операцию выполняли у 15 (52%) больных второй и у 4 (3%) третьей группы. Остальные 114 (87%) больных третьей группы прооперированы в плановом порядке.

При анализе данных селективной коронароангиографии у 74 (34%) больных выявлен гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (СЛКА), у 133 (66%) тяжелое многососудистое поражение. Количество пораженных коронарных артерий на одного больного составило 3,2±0,5. По характеру поражения и степени стеноза коронарных артерий различий между группами не было таблица 2.

Фракция выброса по данным коронаровентрикулографии ($ФИ_{КАГ}$) в среднем составила 48,4±13,5%. (минимально 16%, максимально 83%), по данным эхокардиографического исследования по методу Симпсона $ФИ_{ЭХО}$ – 46,7±10,9% (от 11 до 68%). Конечно-диастолический и систолический объем левого желудочка составили 172,2±77,5 и 90,7±57,14 мл соответственно.

Из таблицы 3 видно, что в первой группе больных преобладают пациенты с ишемической дисфункцией левого желудочка ($ФВ < 30\%$) и кардиогенным шоком, оперированные по экстренным показаниям. Необходимость в превентивной внутриаортальной контрпульсации (ВАБК) больше требовалась у больных первой группы, что говорит об их исходной тяжести.

Операция с искусственным кровообращением выполнялась в нормотермическом режиме у 187 (90%)

Таблица 2

Характер поражения коронарного русла у больных РПС

Характер поражения КА	1 группа (n=47)	2 группа (n=29)	3 группа (n=131)	P
стеноз ствола ЛКА	16 (34%)	12 (41%)	46 (35%)	>0,05
многососудистое поражение	31 (66%)	17 (59%)	85 (65%)	>0,05
СЛКА	77.3±14.4%	73.1±20.2%	74.5±14.4%	>0,05
ПМЖВ	87.9±10.9%	89.9±10.9%	81.6±18.1%	>0,05
ОВ	75.1±30.4%	78.8±17.9%	67.3±32.1%	>0,05
ПКА	80.8±27.8%	89.3±11.2%	77.3±26.9%	>0,05

Таблица 3

Состояние сократительной функции левого желудочка у больных РПС

Распределение больных по ФВ	1 группа (n=47)	2 группа (n=29)	3 группа (n=131)
ФВ _{лж}	43.08±12.3%	50.6±12.8%	50.95±13.5%
ФВ < 30%	9 (19%)	2 (7%)	11 (9%)
ФВ 31-50%	25 (53%)	11 (38%)	46 (35%)
ФВ > 51%	13 (28%)	16 (55%)	74 (56%)
кардиогенный шок	17 (45%)	3 (10,3%)	4 (3%)
Необходимость ВАБК до операции	16 (34%)	2 (7%)	7 (5,3%)

Таблица 4

Виды операций, выполненных пациентам РПС

Вид операций	1 группа (n=47)	2 группа (n=29)	3 группа (n=131)
На работающем сердце	4 (8%)	-	16 (12%)
С искусственным кровообращением	38 (81%)	29 (100%)	115 (88%)
Кровяная кардиоплегия	20 (53%)	22 (76%)	109 (83%)
Кристаллоидная (консол, кустадиол)	18 (47%)	7 (24%)	22 (17%)
параллельный ИК	5 (11%)	-	-
Длительность ИК мин.	84.5±23.3 мин	84.9±23.9 мин	80.6±27.2
Длительность ИМ мин.	40.8±8.9 мин	47.4±13.1 мин	44.5±12.3
количество шунтов	3.1±0.96	3.6±0.7	3.3±0.9

больных. Для защиты миокарда применяли как теплую кровяную, так и холодную кристаллоидную кардиopleгию с наружным охлаждением сердца. Доставку кардиоплегического раствора осуществляли антеградным — через корень аорты или ретроградным путем — через коронарный синус. Показанием к использованию холодной кристаллоидной кардиopleгии (раствор Кустадиол, Консол) были: дисфункция миокарда левого желудочка (ФВ ≤30%) у больных с тяжелым одномоментным поражением ствола левой и правой коронарной артерий. В первой группе на параллельном ИК без пережатия аорты операцию выполняли у 5 (11%) больных с нестабильной гемодинамикой и кардиогенным шоком. Длительность ИК в среднем составила 85,5±29,5 мин, длительность ишемии миокарда — 46,8±15,3 мин. На работающем сердце операция выполнена 20 больным (таблица 4). Среднее количество шунтов составило 3,25±0,9 (от 1 до 6) на одного больного.

Анализ течения раннего послеоперационного периода у больных РПС представлен в таблице 5. Больные первой группы, оперированные по экстренным показаниям, чаще нуждались в длительной инотропной и меха-

нической (ВАБК) поддержки гемодинамики, искусственной вентиляции легких. В связи с развитием, острой почечной и полиорганной недостаточности у больных первой группы чаще применяли гемофильтрацию.

Общая летальность в группе больных с постинфарктной стенокардией составила 8,7% (18 пациентов). На рис. 1 представлена выживаемость пациентов после операции аортокоронарного шунтирования. Хорошо видно, что основная летальность приходится на первые 10 суток послеоперационного периода.

Причинами этого является большее число пациентов в первой группе оперированных по экстренным показаниям в ранний периинфарктный период на фоне ишемической дисфункции левого желудочка, нестабильной гемодинамики и кардиогенного шока (см. таблицу 3). В раннем послеоперационном периоде у этой группы больных, несмотря на полную реваскуляризацию не происходит полного восстановления сократительной функции левого желудочка приводя к острой сердечно-сосудистой, почечной и полиорганной недостаточности. В этот период таким больным необходима длительная механическая поддержка гемодинамики

Таблица 5

Осложнения раннего послеоперационного периода

Осложнения	1 группа	2 группа	3 группа
продолжительность ИВЛ/час	31.9±65.4	15.3±13.3	11.1±10.1
Острая почечная нед.	5 (10%)	1 (3%)	2 (1,5%)
Полиорганная нед.	7 (15%)	1 (3%)	1 (0,7%)
Гемофильтрация	3 (6%)	1 (3%)	1 (0,7%)
Зависимость от инотропов	35 (74%)	11 (37%)	19 (14%)
Длительность инотропной поддержки /час	38.8±31.1	23.9±27.2	16.7±26.6
ВАБК после операции	11 (23,4%)	2 (7%)	3 (2,2%)
реанимация к/день	3.4±4.2	2.6±3.6	1.5±1.1
ФВ _{эхо} % после операции	39.6±13.2%	47.4±7.1	49.2±10.4

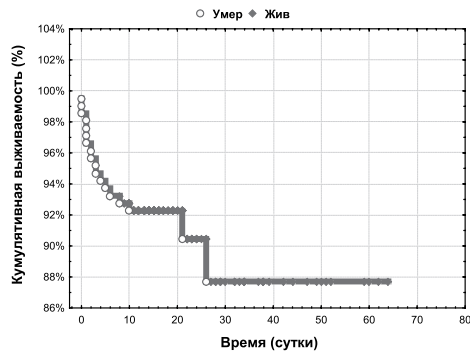


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию в остром периоде инфаркта миокарда.

(ВАБК), а при развитии полиорганной недостаточности – ультрагемофильтрация.

Анализ выживаемости в зависимости от глубины проникновения некроза и ишемии оперированных пациентов (рис. 2) показал, что выживаемость больных с не Q-инфарктом явно и статистически значимо лучше, чем при Q-инфаркте. Причем, наиболее высокая смертность в первые 10 дней после операции характерна именно для последней группы.

Этот результат обусловлен тем, что у больных перенесших трансмуральный инфаркт миокарда в предоперационном периоде чаще развивалась ишемическая дисфункция левого желудочка, приводящая к значительному снижению фракции выброса, а у 24 (11%) больных к кардиогенному шоку.

Для анализа выживаемости оперированных больных в зависимости от времени проведения кардиохирургической операции по отношению к возникновению ИМ было выделено три группы: пациенты, прооперированные в сроки от 0 (несколько часов) до 7 суток от начала клиники ОИМ составили 1-ю группу. 2-я группа состояла из больных прооперированных в сроки от 8 до 14 суток, 3-я – в сроки более 15 суток после начала клинической картины ОИМ (рис. 3). При этом в группе больных оперированных в первую неделю от начала манифестации симптомов ОИМ умерло 11 (23,4%), во второй группе – 2 человека (6,8%) и в третьей – 5 больных (3,8%), $p=0,0003$. Из рис 3 ясно, что имеется четкая

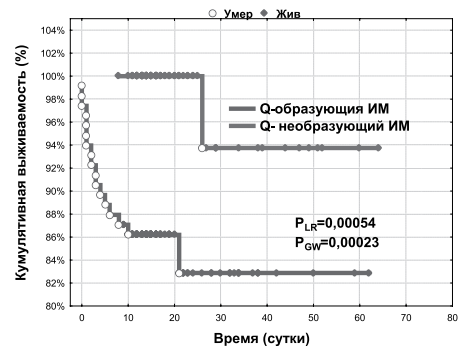


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость после аортокоронарного шунтирования больных с Q-образующим и Q-необразующим ОИМ.

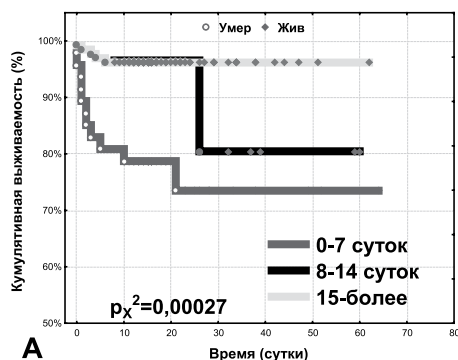
и высоко статистически значимая зависимость исхода аортокоронарного шунтирования в остром периоде ОИМ от срока начала операции (рис. 3 А).

В то же время, поскольку периоперационная смертность больных с не-Q-образующим инфарктом была низка (умер только один пациент), эта закономерность выявляется именно в группе с Q-образующим инфарктом (рис. 3 Б). При этом из РИС 3 Б ясно, что наиболее плохой прогноз в этой группе у пациентов, прооперированных в первые 7 суток, тогда как между выживаемостью 2-й и 3-й групп больных различий нет.

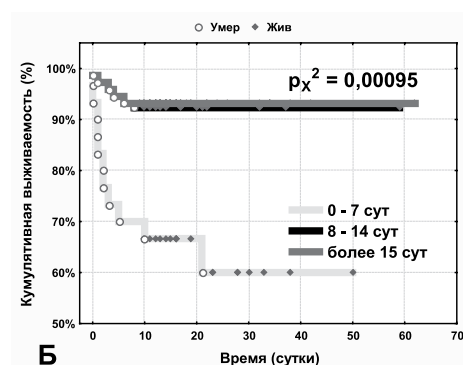
Так во всей группе пациентов из прооперированных впервые семь суток умерло 23,4 % больных, тогда как в группах больных, подвергшихся хирургическому лечению на второй (от 8 до 14 суток) неделе умерло 6,8 %, на третьей – 3,8 % ($p_x^2 < 0,005$). У больных с нетрансмуральным инфарктом миокарда летальность составила 1,1% и не зависела от времени хирургического вмешательства. При этом периоперационная выживаемость не зависела от локализации ИМ и от количества пораженных коронарных артерий.

Для анализа зависимости выживаемости от основных показателей гемодинамики и систолической функции у больных с Q-инфарктом использовались данные $FI_{КАП}$, при ее отсутствии данные $FI_{ЭХО}$.

Оказалось, что роль этих параметров в периоперационной выживаемости оперированных пациентов очень велика. Так при разделении всех прооперирован-



А



Б

Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных с РПС в зависимости от времени кардиохирургического вмешательства. РИС 3А – во всей группе, РИС 3Б – больных с Q-инфарктом миокарда.

Таблица 7

Регрессионный анализ Кокса. $p_x^2 < 0,001$

Показатель	Beta	p
Q- или не Q-ОИМ	-1,46	0,19
ФИЛж	-0,81	0,035*
время от начала ОИМ до начала операции	0,0008	0,96
класс Killip	2,40	0,07
шкала оценки Euro Score	0,39	0,77
наличие или отсутствие кардиогенного шока	-3,33	0,00002*
наличие или отсутствие фибрилляции желудочков перед операцией	-0,95	0,095
стенокардия перед операцией	0,63	0,261739

ных больных с Q-инфарктом на три группы (1-я группа с низкой ФИЛж, < 30 %, 2-я — с ФИЛж от 31 до 50 % и 3-я с ФИЛж > 50 %) оказалось, что основная летальность приходится на больных 1-й группы (рис. 4).

Кроме того, огромное воздействие на выживаемость имели наличие или отсутствие кардиогенного шока перед операцией ($p_{lr} < 0,001$, $p_{gw} < 0,001$), выраженность острой сердечной недостаточности, определенной в соответствии с классом Killip ($p_{lr} < 0,001$, $p_{gw} < 0,001$), показатели шкалы оценки риска хирургического вмешательства (EuroScore, $p_{lr} < 0,001$, $p_{gw} < 0,001$), наличие эпизода фибрилляции желудочков до основного этапа операции ($p_{lr} < 0,001$, $p_{gw} < 0,001$), наличие стенокардитических болей вплоть до начала операции ($p_{lr} < 0,007$, $p_{gw} = 0,008$).

При сведении всех данных, полученных в монофакторном анализе в регрессионный анализ Кокса (таблица 7) оказалось, что наибольшую статистическую значимость во влиянии на выживаемость оказывает кардиогенный шок и ФИЛж, близкую к достоверной — выраженность острой сердечной недостаточности, определенная по классу Killip.

Неожиданным для нас явилось крайне малое влияние в этой модели времени от ИМ до начала операции, которое в монофакторном анализе имело значение с высокой статистической значимостью. Остальные показатели, продемонстрировавшие свое значение в монофакторном анализе, несмотря на более или менее высокий коэффициент Beta, также статистически значимо не влияли на выживаемость.

Аналогичные результаты были показаны Hochberg, который продемонстрировал, что у больных с ФИЛж более 50% операция может быть выполнена в любое время, однако если ФИЛж была менее 50% операция должна быть отложена не менее чем на 4 недели [8]. Похожие данные получил Applebaum и Kaul, анализируя результаты хирургического лечения больных в остром периоде ИМ. Оказалось что пол, локализация инфаркта миокарда, вид инфаркта миокарда, степень и характер поражения коронарных артерий, наличие постинфарктной стенокардии и время от начала инфаркта до операции не влияли на стационарную летальность. При многофакторном анализе влияние на выживаемость оказывала низкая ФИЛж (< 30 %), кардиоген-

ный шок и возраст старше 70 лет. Авторы заключили, что больные младше 70 лет с фракцией изгнания, более 30 %, без кардиогенного шока могут быть прооперированы в любое время после острого инфаркта миокарда без увеличенного риска [9,10]. J.Lee и H.Murrell также пришли к выводу, что операция аортокоронарного шунтирования может быть выполнена в любое время после острого инфаркта миокарда у пациентов с нормальной систолической функцией левого желудочка, т. к. основное влияние на выживаемость больных оказывали дисфункция левого желудочка, необходимость применения в дооперационном периоде ВАБК, а также наличие развившейся острой почечной недостаточности [11].

Таким образом, АКШ в первую неделю острого Q-образующего инфаркта миокарда сопровождающийся снижением фракции изгнания левого желудочка < 30% является фактором риска, поэтому хирургическая реваскуляризация должна быть отложена на этот срок если ситуация не является экстренной. У больных с не Q-образующим инфарктом миокарда и сохраненной систолической функцией левого желудочка может быть проведена в любое время от инфаркта миокарда с приемлемой летальностью. Выполнение операции по экстренным показаниям в первую неделю у больных трансмуральным инфарктом миокарда, сопровождающимся расстройствами центральной гемодинамики и кардиогенным шоком диктует необходимость применения в раннем послеоперационном периоде методов вспомогательного и заместительного кровообращения, ультрагемофильтрации.

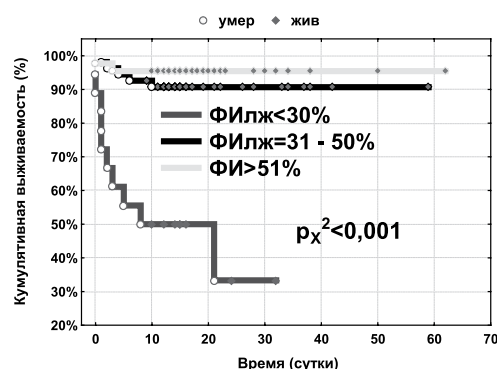


Рис. 4. Выживаемость прооперированных больных в зависимости от исходной ФИЛж.

Выводы

1. Выживаемость оперированных больных Q-образующим инфарктом миокарда, осложненно-го ранней постинфарктной стенокардией статистически значимо ниже, чем у больных с не Q-образующим инфарктом миокарда.

2. Выполнение операции аортокоронарного шунтирования по поводу ранней постинфарктной стенокардии в сроки от нескольких часов до 7 суток острого периода Q-образующего инфаркта миокарда является предиктором неблагоприятного исхода хирургического вмешательства.

3. Основной причиной летального исхода оперированных больных с Q-образующим ИМ в пер-

вые 10 суток послеоперационного периода является острая сердечно-сосудистая недостаточность и её осложнения, поэтому в этот период пациентам необходима длительная механическая поддержка гемодинамики.

4. Фракция изгнания левого желудочка < 30% и кардиогенный шок на момент хирургического вмешательства у больных в остром периоде ИМ является основным фактором риска неблагоприятного исхода операции.

5. Выполнение аортокоронарного шунтирования по поводу ранней постинфарктной стенокардии у больных с не-Q инфарктом миокарда возможно в любые сроки после его начала.

Литература

- 1 Cesena FH, Favarato D, Cesar LA. Cardiac complications during waiting for elective coronary artery bypass graft surgery: incidence, temporal distribution and predictive factors. // Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:196-202.
- 2 Roberts CS, Schoen FJ, Kloner RA. Effect of coronary reperfusion on myocardial hemorrhage and infarct healing. // Am J Cardiol 1983;52:610-614.
- 3 Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. // J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:115-119. discussion 119-120.
- 4 Albes JM, Gross M, Franke U. Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited. // Ann Thorac Surg 2002;74:102-108.
- 5 Onorati F, De Feo M. Unstable angina and non-ST segment elevation: surgical revascularization with different strategies. // Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:1043-1050.
- 6 Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. // Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:319-323.
- 7 Erie S, Weiss, MD, David D. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of California discharge data. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2008; 135 (3): 503
- 8 Hochberg MS, Parsonnet V, Gielchinsky I. Timing of coronary revascularization after acute myocardial infarction. Early and late results in patients revascularized within seven weeks. // J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88:914-921.
- 9 Applebaum R, House R, Rademaker A, et al. Coronary artery bypass grafting within thirty days of acute myocardial infarction. // J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 745-752.
- 10 Tej K. Kaul, Barry L. Fields. Coronary Artery Bypass Grafting Within 30 Days of an Acute Myocardial Infarction. // Ann Thorac Surg 1995;59:1169-1176
- 11 Lee J, Murrell H, Strony J. Risk analysis of coronary bypass surgery after acute myocardial infarction. // Surgery, Volume 122, Issue 4, Pages 675-681

Abstract

The paper analyses the results of coronary artery bypass graft surgery cases (n=207), performed in patients with myocardial infarction, severe multi-vessel disease, and left main coronary artery stenosis. The indications for rescue and emergent surgery in early post-infarction angina are specified. The main predictor of early in-hospital mortality was early surgery in the acute phase of myocardial infarction, among patients with left ventricular ejection fraction <30% and cardiogenic shock. In patients with early post-infarction angina and intact left ventricular systolic function, coronary bypass surgery could be performed regardless of the infarction duration.

Key words: Risk factors, coronary artery bypass graft surgery, early post-infarction angina, cardiogenic shock.

Поступила 01/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 375-13-45

E-mail: kastec.v@mail.ru

[Баяндин Н.Л. — д.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Васильев К.Н. (*контактное лицо) — врач-хирург, Гендлин Г.Е. — д.м.н., профессор кафедры].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КАРДИОНАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Стаценко М.Е.^{1*}, Туркина С.В.¹, Евтерева Е.Д.¹, Спорова О.Е.², Фабрицкая С.В.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; ²Городская клиническая больница № 3, Волгоград

Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с метаболическим синдромом (МС), страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде. Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”, Россия) в дозе 1,0 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель.

Показано, что цитопротектор Кардионат в составе комплексной терапии ХСН у больных с МС способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, улучшению переносимости физической нагрузки.

Включение препарата Кардионат в комбинированную терапию ХСН у больных с МС сопровождается ростом фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), регрессом морфофункциональных нарушений миокарда ЛЖ, благоприятным влиянием на функциональное состояние почек.

В комплексном лечении у больных ХСН с МС Кардионат оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен, уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, Кардионат, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен.

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 7% (7,9 млн. человек) и, несмотря на большой набор лекарственных препаратов и усилия врачей, прогноз при данной патологии остается крайне неблагоприятным: отмечается рост частоты встречаемости терминальной ХСН (III–IV ФК), которая уже достигла 2,1% (2,4 млн. человек) [7], а смертность больных ХСН в общей популяции в 4–8 раз превышает таковую от онкологических заболеваний [18].

По данным исследований “Эпоха-ХСН” и “Эпоха-О-ХСН”, в России наиболее часто (в 66% случаев) встречается ХСН ишемической этиологии, а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) трудоспособность из-за ХСН в течение 6 лет теряют 22 % мужчин и 46 % женщин [1]. Другими важными факторами риска развития ХСН являются артериальная гипертензия [1], ожирение [17] и дислипидемия [19]. В последнее десятилетие теория патофизиологии ХСН обогатилась новыми знаниями. Было установлено, что такие патофизиологические механизмы, как инсулинорезистентность [20], воспаление [13], окислительный стресс [22] могут играть не меньшую роль в формировании ХСН, чем артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда. В исследовании The Cardiovascular Health Study [21] показано, что наличие метаболического синдрома (МС) у лиц пожилого возраста ассоциировано с риском развития

ХСН вне зависимости от присутствия ишемической болезни сердца. А сочетание ХСН с МС не только снижает качество жизни, но и драматически ухудшает прогноз выживаемости пациентов [12].

Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований выдвинули на первый план в лечении ХСН нейрогормональную “разгрузку” с применением ингибиторов АПФ и бета – адреноблокаторов. Однако сохраняющийся неблагоприятный прогноз для пациентов с ХСН диктует необходимость поисков путей оптимизации терапии у данной категории пациентов с учетом воздействия на вновь выявленные патофизиологические механизмы.

Так как основным патологическим состоянием, возникающим при ишемической болезни сердца, является гипоксия, логичным представляется использование миокардиальных цитопротекторов (МЦ) как препаратов, повышающих устойчивость миокарда к кислородной недостаточности путем оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. Таким образом, миокардиальные цитопротекторы, воздействуя на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, позволяют повысить эффективность работы миокарда и предотвратить развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Кроме того, недавно установлено, что МЦ могут также поло-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа Кардионат	Контрольная группа
Число больных	30	30
Мужчины	20	21
Женщины	10	9
Средний возраст, лет	57,5 ± 4,04	56,4 ± 5
Дистанция 6 — минутной ходьбы, м	359,03±39,8	339,3±31,9
Ожирение	21 (70%)	23 (76%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	31,1±2,1	32,5 ± 2,7

жительно влиять на обмен липидов и углеводов [4,9,10,11,15,16].

Одним из препаратов, обладающих выраженными цитопротекторными свойствами, является Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”). Кардионат ограничивает транспорт, β-окисление и накопление в митохондриях свободных жирных кислот, активирует окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции. Проведены исследования, подтвердившие высокую **эффективность препарата Кардионат** в комбинированной терапии ишемической болезни сердца в **сочетании с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа** [6].

В другом исследовании применение препарата Кардионат в раннем постинфарктном периоде способствовало улучшению качества жизни пациентов, уменьшению болевого синдрома, обусловленного стенокардией напряжения [5]. В то же время в этих исследованиях не было изучено влияние препарата на липидный, углеводный обмен, инсулинорезистентность. Также нам не встретились сообщения о возможности применения кардионата у больных ХСН с метаболическим синдромом.

Целью данного исследования является сравнительное изучение клинической эффективности препарата Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”) в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный, проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 — 65 лет с ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все пациенты имели клинико — лабораторные проявления метаболического синдрома [3]. Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях.

Таблица 2
Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на структурно-функциональные параметры сердца у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
ФВ	53,9±6,9	55,9±4,4	3,7	53,4±6,3	55,1± 4,5	3,2
КДР ЛЖ, мм	56,1±3,7	55,0±3,0	-2,0	55,3±5,2	54,1±4,9	- 2,2
КСР ЛЖ, мм	39,1±4,7	38,5±4,2	-1,5	39,0±5,07	38,07±4,7	- 2,4
Е/А	1,3±0,5	1,1±0,3	-15,4	1,09±0,2	1,1±0,2	0,9#
DT, мс	243,9±36,3	241,0±31,1	- 1,2	239,3±29,5	232,0±22,1	- 3,1
IVRT, мс	140,8±21,7	138,98±20,5	-1,3	137,3±18,5	133,6±18,1	- 2,7

Примечание: # — достоверность различий между группами (p<0,05)

Таблица 3
Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на функциональное состояние почек у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед.	Δ, %	исходно	через 12 нед.	Δ, %
Креатинин крови, мкмоль/л	104,0±10,0	106,2±9,0	2,1	105,4±8,4	101,4±6,9	-3,8
СКФ, мл/мин/1,73м ²	58,8±16,8	61,0±27,6	3,7	56,6±17,4	57,2±11,3	1,1
% больных со сниженной СКФ	63,3	56,7	-10,4	50	36	-28
% больных с истощенным ФПР	36,7	16,7*	-54,5	30	23	-23,3#
МАУ, мг/сут	262,6±63,9	226,3±98,0	-13,8	261,7±110,7	247,6±74,8	-5,4

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05), # — достоверность различий между группами (p<0,05).

Больные были рандомизированы по принципу “1-2” на 2 группы: пациентам 1-й основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН (эналаприл, бисопролол, аспирин, симvastатин, при необходимости – диуретики и нитраты) назначался Кардионат в дозе 1,0 г/сутки перорально. Вторая группа (30 человек) – контрольная – получала только базисную терапию ХСН. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группе пациентов достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для верификации функционального класса (ФК) ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) [7], которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Клинические проявления ХСН у больных оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН [7].

Изучение морфофункционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии на аппарате SONOLINE G 50 (Германия) в М- модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Определяли: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), время замедления транsmитрального кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT), отношение максимальной скорости раннего транsmитрального диастолического кровотока (Е) к максимальной скорости транsmитрального кровотока во время систолы предсердий (А) – Пик Е / Пик А.

Изучение функционального состояния почек включало: определение экскреции альбумина с мочой (МАУ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, оценку значений функционального почечного резерва (ФПР) [8].

У всех пациентов проводилось изучение метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозотолерантный тест) и липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), триглицериды (ТГ)). Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) [2,14] по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,77.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической ста-

Кардионат

Мельдоний с безупречной репутацией



- Уменьшает частоту приступов стенокардии
- Обладает кардиопротективным и вазодилатирующим действием
- Повышает работоспособность



Промышленно ЗАО «Макиз-Фарма»
www.stada.ru

Таблица 4

Динамика показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом на фоне включения в базисную терапию препарата Кардионат

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	12 недель	$\Delta, \%$	исходно	12 недель	$\Delta, \%$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,6	4,7 $\pm$ 0,3	-2,1	5,37 $\pm$ 0,4	5,32 $\pm$ 0,3	-0,9
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 г Glu, ммоль/л	7,7 $\pm$ 0,7	7,4 $\pm$ 0,4	-4,0	7,47 $\pm$ 0,9	7,33 $\pm$ 0,6	-1,9
Базальн. уровень инсулина, Ед/мл	24,2 $\pm$ 12,1	19,8 $\pm$ 8,0	-18,2	14,73 $\pm$ 3,2	14,67 $\pm$ 2,1	-0,4#
Индекс Нота	5,1 $\pm$ 2,5	4,5 $\pm$ 1,9	-11,8	3,55 $\pm$ 0,6	3,49 $\pm$ 0,6	-1,7#
Холестерин, ммоль/л	4,6 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 0,7	-4,3	5,3 $\pm$ 0,8	4,98 $\pm$ 0,7	-6,03
Триглицериды, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,35	1,43 $\pm$ 0,31	-17,6	1,56 $\pm$ 0,39	1,47 $\pm$ 0,34	-5,8#
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,4	-4,2	3,05 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,8	-4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	10	1,04 $\pm$ 0,2	1,17 $\pm$ 0,2	12,5
ИА	3,7 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 0,8	-18,9	4,3 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 0,6	-18,6

Примечание: # — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

тики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Добавление препарата Кардионат к базисной терапии пациентов с ХСН и МС сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. По данным результата теста 6-минутной ходьбы в 1-й группе произошло увеличение дистанции на 15,5% vs 9,7% в контрольной группе.

По данным ШОКС, отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности в основной группе на 31,4% vs 15,7% в группе базисной терапии (различия между группами при $p < 0,1$).

Дополнительный прием препарата Кардионат способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. В 1-й группе через 12 недель исследования количество больных с ХСН ФК II увеличилось на 25,1%, при одновременном снижении больных с ХСН ФК III на 28,7%. В контрольной группе процент больных с ХСН ФК II вырос только на 13,4%.

Терапия ХСН у больных с МС в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ. (табл. 2). По завершении исследования у всех пациентов отмечалось уменьшение полостных размеров левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) и улучшение показателей диастолической функции сердца. Однако полученные результаты как в основной, так и в контрольной группе, были недостоверны.

В проведенном исследовании выявлено, что включение в состав комбинированной терапии ХСН и МС препарата Кардионат сопровождалось положительным влиянием на функциональное состояние почек (табл.3). В группе больных, получавших карди-

онат, отмечено более заметное снижение уровня микроальбуминурии, а также достоверно уменьшилось количество больных с истощенным ФПР: в основной группе — на 54,5%, по сравнению с группой базисной терапии — на 23,3%. По —видимому, Кардионат, увеличивая синтез гамма — бутиробетаина, обладает вазодилатирующими свойствами, способствует улучшению кровоснабжения почек, восстановлению нарушенной внутриклубочковой гемодинамики.

В настоящем исследовании установлено благоприятное влияние включения в состав комбинированной терапии ХСН препарата Кардионат на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл.4). В основной группе больных к 12-й неделе исследования отмечалось более выраженное снижение инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. Индекс Нота в группе пациентов, дополнительно принимавших кардионат, снизился на 11,8% vs 1,7% в контрольной группе ($p < 0,05$).

В обеих группах больных на фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня ХС ЛПВП. У пациентов обеих групп выявлено уменьшение индекса атерогенности, но снижение уровня ТГ крови было более выражено в группе больных, дополнительно принимавших Кардионат (различия между группами при $p < 0,05$).

Проблема коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе формирования ХСН, особенно актуальна для больных с МС. Применение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии ХСН, оказывающего положительное влияние на липидный и углеводный обмен, ведущего к снижению инсулинорезистентности может способствовать предотвращению прогрессирования сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом.

Выводы

1. Дополнительное назначение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии больных с ХСН на фоне МС сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке и снижением степени выраженности ФК ХСН.

2. Включение в состав комбинированной терапии ХСН у больных МС препарата Кардионат способствует уменьшению структурно-функцио-

нальных нарушений миокарда ЛЖ, достоверно уменьшает количество больных с истощенным ФПР и более существенно снижает уровень МАУ.

3. В составе комбинированной терапии ХСН Кардионат способствует снижению инсулинорезистентности и положительно влияет на углеводный и липидный обмен, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и МС.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА—О—ХСН)// Сердечная Недостаточность 2004;5 (1):4–7.
2. Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляhto Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности// Артериальная гипертензия 2002; 1: 29–33.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), приложение 2:3–28.
4. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца// Российский медицинский журнал 2003;11 (21): 1185–1188.
5. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде// Consilium Medicum 2010; 12 (5): 94–98.
6. Кузнецова А.В., Теляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа// Фарматека 2007;3: 81–84.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная Недостаточность 2010; 1:3–63.
8. Нефрология: Руководство для врачей. Т.1 / Под ред. И.Е. Тареевой. РАМН. М.: Медицина.- 2000.
9. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа //Клиническая медицина 2007;7: 39–42.
10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. Эффективность мексикора у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом// Российский кардиологический журнал 2009; 6:49–55.
11. Сыркин А.Л., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет// Кардиология 2002; 6:24–31.
12. Aled W. Roberts, Andrew L. Clark, Klaus K. Witte. Review article: Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without overt coronary artery disease— do we need to screen our patients?// Diabetes and Vascular Disease Research 2009; 6 (3): 153–163.
13. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview// Heart 2004; 90: 464–470.
14. Bonora E., Targher G., Alberiche M., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity// Diabetes Care 2000; 23: 57–63.
15. Fragasso G., Salerno A., Spoladore R. et al. Metabolic therapy of heart failure// Curr. Pharm. Des. 2008;14(25):2582–2591.
16. Fragasso G, Piatti PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy// Am. Heart J. 2003; 146 (5): 1–8.
17. Kencanaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure// N. Engl. J. Med. 2002;347:305–313.
18. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure// Heart 2000;83:596–602.
19. Raghava S. Velagaleti, MD; Joseph Massaro, PhD; Ramachandran S. Vasan, MD et al. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence// The Framingham Heart Study Circulation 2009;120:2345–2355.
20. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure// Eur. Heart J. 2000;21:1368–1375.
21. Takeki Suzuki, MD; Ronit Katz, PhD; Nancy Swords Jenny, PhD. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Incident Heart Failure in the Elderly The Cardiovascular Health Study Circulation// Heart Failure 2008;1:242–248.
22. Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure// Int. J. Cardiol. 2004;94:283–287.

Abstract

This 12-week study included 60 patients (age 45–65 years) with metabolic syndrome (MS), chronic heart failure (CHF) of II–III functional class (FC), and recent myocardial infarction. The participants were randomised into two groups (n=30 for each). In the main group, standard CHF therapy was combined with Cardionate 1,0 g/d (meldonium, Makiz-Pharma, Russia). Cytoprotector Cardionate, as a part of complex CHF therapy in MS patients, improved CHF FC and exercise capacity, increased left ventricular (LV) ejection fraction, normalised LV myocardial structure and function, and improved renal function, also reducing insulin resistance severity and improving lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: Metabolic syndrome, chronic heart failure, Cardionate, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism.

Поступила 22/07-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8442) 97-31-48

E-mail: statenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, проректор по научной работе, Туркина С.В. — к.м.н., доцент кафедры, Евтерева Е.Д. — аспирант кафедры, Спорова О.Е. — к.м.н., врач — кардиолог отделения кардиологии, Фабрицкая С.В. — ассистент кафедры].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Адамчик А.С., Крючкова И.В.*, Рубан Г.М., Благодарова Ю.А.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) в последние годы уделяется большое внимание, что связано с неуклонным ростом заболеваемости и высоким уровнем смертности населения [1]. В настоящее время наиболее значимыми факторами риска этой патологии считаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение и сахарный диабет, которые, к тому же, имеют тенденцию к сочетанию [2,3]. В 1988 г. американский ученый G. Reaven выдвинул теорию, сформировавшуюся в понятие метаболического синдрома (МС), в основе которой лежит тесная патогенетическая взаимосвязь этих факторов [4,5]. Инсулинорезистентность (ИР) выступает в качестве основного связывающего звена цепи метаболических нарушений и является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Риск развития осложнений кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с МС возрастает в 3-4 раза [7]. Разработка концепции МС позволила оценить важную роль гиперинсулинемии (ГИ) и ИР в становлении АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8]. На сегодняшний день именно АГ считается наиболее частой причиной развития нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), которая, в свою очередь, приводит к возникновению признаков ХСН при отсутствии снижения сократительной способности миокарда ЛЖ, т.е. развитию диастолической формы ХСН. Вопрос ранней и эффективной терапии данной формы ХСН остается на настоящий момент нерешенным. Различные исследования в этой области дают положительные результаты [9,10,11], однако общепризнанных схем коррекции диастолической дисфункции ЛЖ не разработано. Современные представления о значительной распространенности диастолической дисфункции миокарда ЛЖ и её роли в возникновении сердечной недостаточности диктуют необходимость ранней диагностики этого явления и его своевременной коррекции [12].

Одним из перспективных препаратов в лечении диастолической ХСН является таурин, биологические свойства которого представляют интерес для практической медицины [13]. Таурин является природным кальциевым антагонистом, мембраностабилизатором, антиоксидантом, осморегулятором, а также обладает свойствами нейромодулятора и блокадера симпатно-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14, 15, 16, 17, 18, 19]. В клинике дибикор применяется в комплексной терапии сахарного диабета 1 и 2 типов, а также при ХСН [20].

Цель исследования — оценка состояния диастолической функции ЛЖ у пациентов с клиническими проявлениями ХСН и ФВ ЛЖ >50% и возможности медикаментозного воздействия на диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Материал и методы

В исследование на условиях добровольного информированного согласия были включены 78 человек с диастолической формой ХСН и метаболическим синдромом, госпитализированных в стационар или обратившихся на кафедру. Выделенная группа пациентов представлена 19 мужчинами и 59 женщинами в возрасте от 31 до 66 лет (средний возраст — 48,5 лет). Критерии включения: ХСН I-III ФК и I-IIА стадии, артериальная гипертензия II стадии 1-3 степеней, ожирение, дислипидемия и нарушение углеводного обмена. Критерии исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, симптоматические артериальные гипертензии, сахарный диабет 1 и 2 типов.

Наличие МС определяли на основании классификации Adult Treatment Panel III (АТР III), 2001г. [21,22] и International Diabetes Federation (IDF), 2005г. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась согласно классификации ВОЗ 1999г. ХСН выявляли согласно «Российским национальным рекомендациям ВНОК и ОССН», 2007г. и классификацией, предложенной ОССН и утвержденной Российским Съездом кардиологов в 2003 г. [23,24]. Степень ожирения определялась по индексу массы тела (ИМТ) по ВОЗ (1997): нормальная масса — 18 — 24,9 кг/м², избыточная масса — 25 — 29,9 кг/м², ожирение I степени — 30 — 34,9 кг/м², II степени — 35 — 39,9 кг/м², III степени — 40 кг/м² и выше. Для диагностики ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом последовательных номеров на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы по 39 человек. Пациенты контрольной группы получали эналаприл в дозе 10-20 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут, основной группе был добавлен таурин в дозе 1000 мг/сут. Лечение проводилось в течение 12 месяцев, на протяжении которых все участники исследования соблюдали диету и выполняли дозированную физическую нагрузку.

Таблица 1

Динамика показателей клинического состояния пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ на фоне различной терапии

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Функциональная классификация ХСН	2 (1,75-2,25)	1 (1-2)** (p = 0,014)	2 (1,5-2,5)	1,5 (1,25-2,25)*
Результаты теста 6-минутной ходьбы, м	345,5 (306,25-438,5)	425 (352-460,25)** (p = 0,044)	415,5 (315,25-460,5)	461 (356,5-532,75)**
Шкала оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю.Мареева (баллы)	2 (2 – 3)	1 (1 – 2,5)** (p = 0,013)	2 (1,75 – 2,5)	2 (1,5 – 2,25)*
Фракция выброса ЛЖ, ед	0,58 (0,56-0,61)	0,61 (0,57-0,66)** (p = 0,006)	0,56 (0,51-0,60)	0,57 (0,52-0,58)

Примечание: * p<0,05, ** p<0,02 по сравнению с исходными данными, p — по сравнению с контрольной группой.

Всем больным проводилось антропометрическое обследование, офисное измерение АД, определение липидного и углеводного статуса и ИР исходно и после лечения. Диастолическая функция ЛЖ (ДФЛЖ) оценивалась в импульсном режиме доплер — ЭхоКГ. Определялись и анализировались следующие параметры трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е), пиковая скорость предсердного диастолического наполнения (пик А),

коэффициент Е/А и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Активная релаксация ЛЖ оценивалась по продолжительности фазы изоволюметрического расслабления, то есть измерялось время изоволюметрического расслабления (ВИР) В соответствии с Российскими национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН второго пересмотра (2007), диагностировали три типа нарушения ДФЛЖ: замедленная релаксация

Дибикор®

таурин

Гармония Вашего Здоровья

- Устраняет дефицит таурина, недостаточность которого приводит к дисфункции сердца, печени, сетчатки и др. органов. Защищает бета-клетки поджелудочной железы.
- Препарат корректирует углеводный и жировой обмен. Уменьшает инсулинорезистентность.
- Повышает эффективность лечения и позволяет снизить дозу некоторых лекарственных средств при сахарном диабете и сердечной недостаточности.
- Терапия Дибикором способствует нормализации артериального давления и его среднесуточной вариабельности.
- Практически не обладает побочными эффектами и противопоказаниями.



Таблица 2

Динамика показателей трансмитрального кровотока в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Δ %	До лечения	После лечения	Δ %
Е, см/с	87 (68-89)	92 (76-93)	5,75**	88 (84-91)	91 (84-96)	2,8*
А, см/с	90 (71-91)	86 (72-87) (p = 0,044)	-4,44*	91 (87-93)	90 (81-94)	-1,7
Е/А	0,95 (0,73-1,08)	0,99 (0,94-1,08)	4,21*	0,97 (0,95-1,0)	0,98 (0,95-1)	1,0
ВИР, мс	114,5 (107,25-119,5)	104 (99,5-114)	-9,17**	114,5 (95-137,25)	108,5 (89,75-122,25)	-5,2**
DT, мс	202,5 (149-208,5)	180,5 (166,5-190,25) (p = 0,014)	-10,86*	205 (173-221)	197,5 (180,5-220)	-3,7

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$ по сравнению с исходными данными, p – с контрольной группой.

(ригидный тип). рестриктивный тип, псевдонормальный тип.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Т-критерия Уилкоксона.

Результаты

Показатели, характеризующие клиническое состояние пациентов и тяжесть ХСН, представлены в табл.1. Как видно из таблицы, положительная динамика критериев оценки клинического состояния пациентов и тяжести ХСН наблюдалась в обеих группах. Однако следует отметить, что количественные параметры изменений отличались на фоне различных схем терапии. По всем параметрам различия между группами через 12 месяцев от начала терапии достигли достоверности. Так, в основной группе на фоне приема дибикора через 12 месяцев терапии произошло достоверное уменьшение ФК ХСН ($p < 0,05$): у 12 пациентов (37,5%) сохранялся исходный ФК ХСН, у 5 человек (15,6%) ФК уменьшился с I до 0, у 12 пациентов (37,5%) – со II до I, а у 3 (9,4%) – с III до II ФК. В контрольной группе динамики ФК ХСН не было отмечено у 18 пациентов (54,5%), уменьшение ФК ХСН с III

до II – у 2 человек (6,1%); у 9 пациентов (27,3%) произошло уменьшение со II до I ФК и с I до 0 – у 4 человек (12,1%). При оценке баллов по шкале оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. в основной группе отмечалась положительная динамика с достоверной разницей по отношению к контрольной группе ($p = 0,013$).

Подавляющее число пациентов, включенных в исследование, имеет “ригидный” тип нарушения трансмитрального кровотока – 42 (65%), у 20 (31%) пациентов диагностировался “псевдонормальный” тип диастолической дисфункции и у 3 пациентов (4%) наиболее тяжелый вариант – “рестриктивный” тип диастолической дисфункции (рис.1).

После распределения пациентов в группы в обеих группах преобладал “ригидный” тип диастолической дисфункции (56,2% – в основной и 72,7% – в контрольной). Через 12 месяцев от начала терапии в обеих группах отмечена положительная динамика состояния трансмитрального кровотока. Уменьшилось количество пациентов с “ригидным” типом трансмитрального кровотока с 24 до 20 человек, что составило 18,2%, с “псевдонормальным” типом – с 9 до 6 человек (на 37,5%). У 7 пациентов не обнаружено изменений диастолической функции. Следует отметить, что у большей части пациентов с “ригидным” типом кровотока не произошло изменений последнего, несмотря на положительную динамику в целом.

На фоне применения таурина отмечено снижение количества пациентов с “псевдонормальным” типом вдвое – с 11 до 6 человек, у 2 не было отмечено динамики, а у 8 пациентов диагностировали “ригидный” тип кровотока. “Рестриктивный” тип диастолической дисфункции у всех пациентов (3 человека) трансформировался в более легкий “псевдонормальный” тип. У 7 больных, имевших “ригидный” тип трансмитрального кровотока, отмечено отсутствие нарушений диастолической функции ЛЖ.

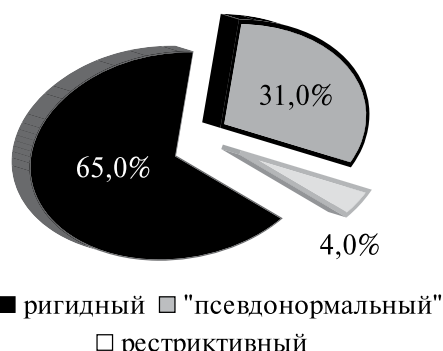


Рис. 1. Распределение типов диастолической дисфункции в общей выборке до начала терапии (n=78).

Динамика количественных показателей диастолической дисфункции представлена в табл.2. В контрольной группе достоверности достигло только изменение пиковой скорости раннего диастолического наполнения — E: произошло увеличение с 88 см/с (84-91) до 91 см/с (84-96), что составило 2,8%, и отмечено уменьшение времени изоволюметрического расслабления (ВИР) на 5,2% ($p < 0,05$).

При анализе изменений показателей митрального кровотока в основной группе отмечено достоверное изменение всех показателей: скорости пика E ($p < 0,02$), скорости пика A ($p < 0,05$), отношения E/A ($p < 0,032$), ВИР ($p < 0,02$) и DT ($p < 0,05$). Достоверные различия между основной и контрольной группами

определены по скорости пика A ($p = 0,044$) и DT ($p = 0,014$; табл.1).

Заключение

Таким образом, у пациентов основной группы на фоне комбинированной терапии с применением таурина выявлено более значительное уменьшение функционального класса ХСН и повышение толерантности к физической нагрузке, нежели в контрольной группе, а также улучшение процессов релаксации миокарда левого желудочка, что дает основание предполагать, что своевременное выявление и коррекция соответствующих нарушений у пациентов с метаболическим синдромом будет способствовать более эффективной терапии диастолической формы ХСН.

Литература

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром и атеросклероз // Медицинский академический журнал. 2007; 7(1):45–59.
2. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Колесников Д.Б., Лобода А.Ю. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов // Клиническая медицина 2008; 6: 30–35.
3. Shen S.J., Todaro J.F., Niaura R. et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X // Am. J. Epidemiol 2003; 157: 701 – 711.
4. Оганов Р., Мамедов М., Колтунов И. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. 2007; 3: 3–7.
5. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes 1988; 37: 1595 – 1607.
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. — М. Универсум Паблишинг, 2005. — 104с.
7. Isomaa B. et al. Botnia study // Diabetes Care — 2005; 683-689.
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1992; 41:1473-1490.
9. Кательническая Л.И., Тренева Г.О. Эффективность эналаприла малеата при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // Российский кардиол. журнал.— 2002.— №5.— С. 54–59.
10. Кудряшов Е.А., Скибницкий В.В., Спиropулос Н.А. и др. Оценка клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла у больных с артериальной гипертензией. // Российский кардиол. журнал.— 2004.— №5.— С. 78–80.
11. Моисеева О.М., Беркович О.А., Вилевальде С.В. и др. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни // Российский кардиол. журнал.— 2005.— №4.— С. 76–80.
12. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т.1, №2. — С.40-44.
13. Торкунов П.А., Сапронов Н.С. Кардиопротекторное действие таурина. Экспериментальная и клиническая фармакология // 1997; 60(5): 72-77.
14. Bouckenooghe T. Is taurine a functional nutrient? // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2006; 9(6): 728-733.
15. Marcinkiewicz J. Anti-inflammatory effects of taurine derivatives (taurine chloramine, taurine bromamine, and taurolidine) are mediated by different mechanisms // Adv. exp. Med. Biol. 2006; 583:481-492.
16. Нефедов Л.И. Таурин. — Гродно. — 1999. — 147с.
17. Осадчий О.Е., Покровский В.М., Шейх-Заде Ю.Р. Специфика вагусных влияний на ритм сердца при действии гуморальных регуляторов // Физиологический журнал им. Сеченова. — 1992. — Т. 78. — № 10. — С.70-76.
18. Попович М.И., Кобец В.А., Капелько В.И. Поражение сердца, вызываемое норадреналином, и защитный эффект таурина // Физиол. журнал.— 1990.— Т.36, №6.— С.8-12.
19. Сапронов Н.С., Новиков В.П., Торкунов П.А. и др. Применение таурина для предупреждения изменений системной гемодинамики // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т.127. — № 3. — С.282-284.
20. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2007; 1: С.40-49.
21. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA 2001; 285 (19): 2486-97.
22. Мановицкая А.В. Эффекты дибикора у больных с метаболическим синдромом // Качество жизни. Медицина. 2008; 3(26): 41-46.
23. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Москва, 2007г.-76с.
24. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003г.) // Сердечная недостаточность. 2003; 4(6):276-297.

Поступила 05/07-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: kruchkov_s@rambler.ru

[Адамчик А.С. — профессор, зав. кафедрой, Крючкова И.В. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, Рубан Г.М. — сотрудник кафедры, Благодырева Ю.А. — сотрудник кафедры].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИКОРАНДИЛА ПРИ СТЕНОКАРДИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ В ОТДЕЛЬНЫХ ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Рабочая Группа исследования IONA

Резюме

Цель: Исследование IONA (impact of nicorandil in angina; эффективность никорандила при стенокардии) является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым испытанием терапии никорандилом, в целевой дозе 20 мг два раза в день. В настоящей статье приводятся данные о положительном эффекте никорандила в различных подгруппах пациентов.

Методы: Основная комбинированная конечная точка исследования включала в себя фатальную коронарную болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда и внеплановую госпитализацию в связи с синдромом кардиальной боли в грудной клетке. Подгруппы пациентов формировались с учетом следующих исходных характеристик: возраст, пол, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и реваскуляризации в анамнезе, функциональный класс стенокардии, характер ранее назначенного антиангинального лечения и сопутствующей сердечно-сосудистой терапии, а также общий уровень риска.

Результаты: В целом, 5126 пациентов, получавших ранее назначенную стандартную антиангинальную терапию, были рандомизированы в отношении приема никорандила либо идентичного плацебо. Никорандил снижал частоту основной конечной точки с 15,5% до 13,1% (отношение рисков, ОР, 0,83; 95% доверительный интервал, ДИ = 0,72–0,97; $p=0,014$). Не было получено доказательств достоверных различий положительного терапевтического эффекта препарата в отдельных подгруппах больных. Максимальное снижение абсолютного риска и минимальное число пациентов, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая, отмечалось среди лиц с наибольшим исходным риском.

Заключение: Исследование IONA продемонстрировало достоверное улучшение прогноза на фоне терапии никорандилом в различных подгруппах пациентов со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стенокардия, никорандил, эффективность терапии.

Сокращения: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; CCS, Canadian Cardiovascular Society — Канадское Кардиологическое Общество; IONA, impact of nicorandil in angina — эффективность никорандила при стенокардии; NNT, number needed to treat — число пациентов, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая.

Стенокардия представляет собой наиболее частое проявление коронарной болезни сердца — ведущей причины смертности в странах Европы и Северной Америки [1, 2]. На лечение обусловленных стенокардией клинической симптоматики и заболеваемости расходуется значительная часть ресурсов системы здравоохранения [3]. Было доказано, что аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и статины способны снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с коронарной болезнью сердца [4–8]. Сопоставимая эффективность антиангинального препарата никорандила была впервые продемонстрирована в недавно выполненном исследовании IONA (impact of nicorandil in angina) [9]. Свойства никорандила были описаны ранее [10–20].

Целью данной статьи является анализ результатов исследования IONA в отдельных подгруппах пациентов.

Методы

Дизайн исследования IONA был описан ранее [21]. Набор пациентов с установленным диагнозом стенокардии проводился на базе британских клиник и центров первичного звена здравоохранения. Стандартное базовое антиангинальное лечение включало в себя индивидуально подобранную, оптимальную, по мнению исследовате-

лей, терапию. В соответствии с двойным слепым дизайном исследования, пациенты рандомизировались в отношении приема никорандила (10 мг два раза в сутки в течение 2 недель, затем 20 мг два раза в сутки) либо плацебо. В исследование включались больные высокого риска — мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет. Средняя продолжительность наблюдения составляла 1,6 года (от 1 года до 3 лет). Основная комбинированная конечная точка включала в себя фатальную коронарную болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда и внеплановую госпитализацию в связи с синдромом кардиальной боли в грудной клетке [21].

Участники исследования были разделены на подгруппы, в зависимости от наличия следующих факторов: сахарный диабет, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация в анамнезе (да/нет), курение в настоящее время (да/нет), возраст (<65, 65–70 либо >70 лет), пол, ранее назначенная терапия бета-блокаторами, антагонистами кальция, нитратами пролонгированного действия, диуретиками, ингибиторами АПФ, аспирином либо статинами (да/нет), а также количество принимаемых антиангинальных препаратов (один, два или три препарата из классов бета-блокаторов, антагонистов кальция либо нитратов пролонгированного действия).

		Плацебо	Никорандил
Сахарный диабет	Да	40/232	27/197
	Нет	358/2329	310/2368
Функциональный класс по классификации CCS	I	79/692	70/671
	II	241/1583	199/1605
	III-IV	78/284	68/287
Артериальная гипертензия	Да	170/1178	167/1197
	Нет	228/1383	170/1368
Инфаркт миокарда	Да	300/1682	253/1696
	Нет	98/879	84/869
ЧКВ/АКШ	Да	136/888	120/842
	Нет	262/1673	217/1723
Возраст	>70 лет	167/948	131/927
	65-70 лет	81/567	82/599
	<65 лет	150/1046	124/1039
Пол	Женский	87/613	86/603
	Мужской	311/1948	251/1962

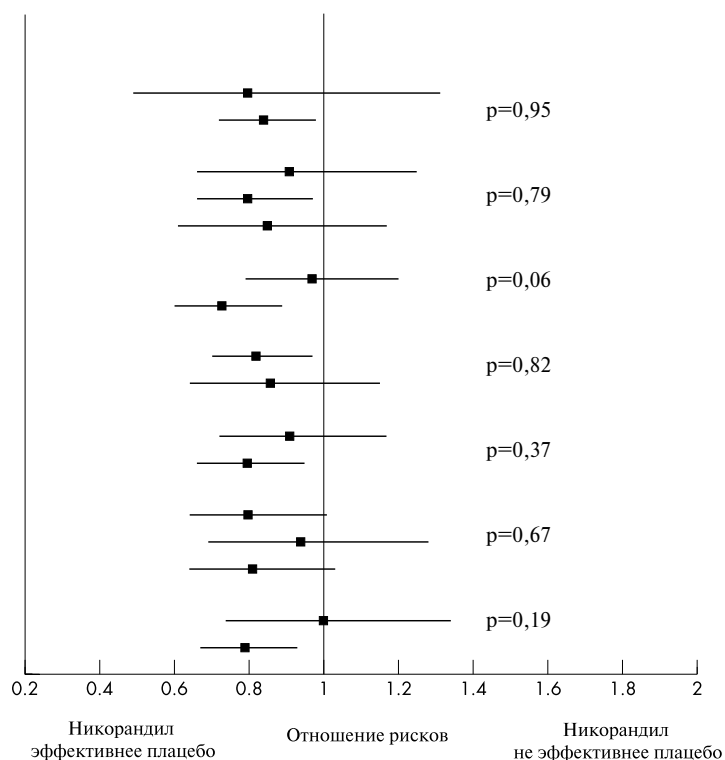


Рис. 1. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании исходных классических факторов сердечно-сосудистого риска. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Цифры соответствуют числу событий / числу пациентов в группах плацебо и никорандила.



Коронель®
никорандил

ЕВРОПЕЙСКИЙ
СТАНДАРТ
ЗДОРОВЬЯ

АКТИВАТОР КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ, АНТИАНГИНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА ПРИ ИБС СО
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ:

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ
- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ИБС



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВКЛЮЧЕНЫ ЕОК В АЛГОРИТМ
ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



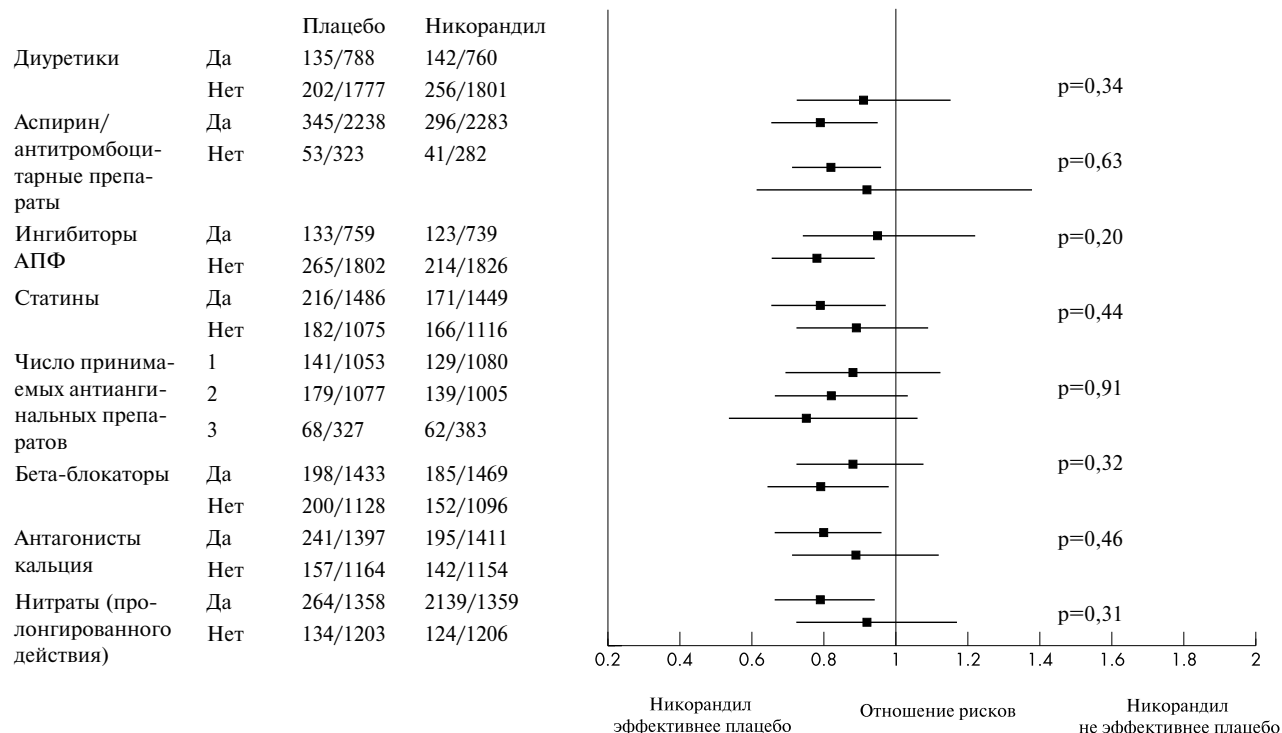


Рис. 2. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании характера ранее назначенной терапии. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Цифры соответствуют числу больных с зарегистрированными событиями / общему числу пациентов в группах плацебо и никорандила.

Исходный функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского Кардиологического Общества (Canadian Cardiovascular Society, CCS), с выделением трех подгрупп (функциональный класс I, II либо III-IV). Анализ данных в подгруппах выполнялся для оценки 18-месячного риска регистрации основной конечной точки. Модель оценки риска, построенная на основании данных для группы плацебо, включала в себя возраст, систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, индекс массы тела, функциональный класс стенокардии по классификации CCS, статус курения, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета и гипертрофии левого желудочка, а также функцию левого желудочка. Анализ данных выполнялся в соответствии с результатами рандомизации (intention-to-treat) и включал в себя лог-ранг тест, регрессионный анализ Кокса и оценку однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах.

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическими комитетами каждого участвующего центра и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты

В целом, 2565 пациентов были рандомизированы в группу никорандила и 2561 — в группу плацебо.

Никорандил снижал частоту основной конечной точки с 15,5% до 13,1% (отношение рисков, OR = 0,83%; 95% доверительный интервал, ДИ = 0,72-0,97; $p=0,014$). Частота развития основной конечной точки и степень снижения риска были сопоставимыми, независимо от места набора больных в исследование (клиники либо центры первичного звена здравоохранения; данные не представлены). Результаты анализа данных в подгруппах, сформированных на основании исходных классических факторов сердечно-сосудистого риска, представлены на рис. 1. Результаты, полученные в подгруппах, сформированных на основании ранее назначенной терапии либо исходного общего уровня риска, представлены на рис. 2 и 3, соответственно. Величина благоприятного эффекта никорандила в отдельных подгруппах не достигала статистической значимости, но, тем не менее, была не ниже, чем для плацебо. Отрицательные результаты тестов, оценивающих наличие взаимодействия между эффектом терапии и характером подгрупп, подтверждают универсальность благоприятного действия никорандила. Снижение риска развития основной конечной точки отмечалось для каждого терциля исходного общего риска; через 18 месяцев число больных, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая (NNT, number needed to treat), составляло 28, 46 и 63 в группах высокого, среднего и низкого исходного риска, соответственно.

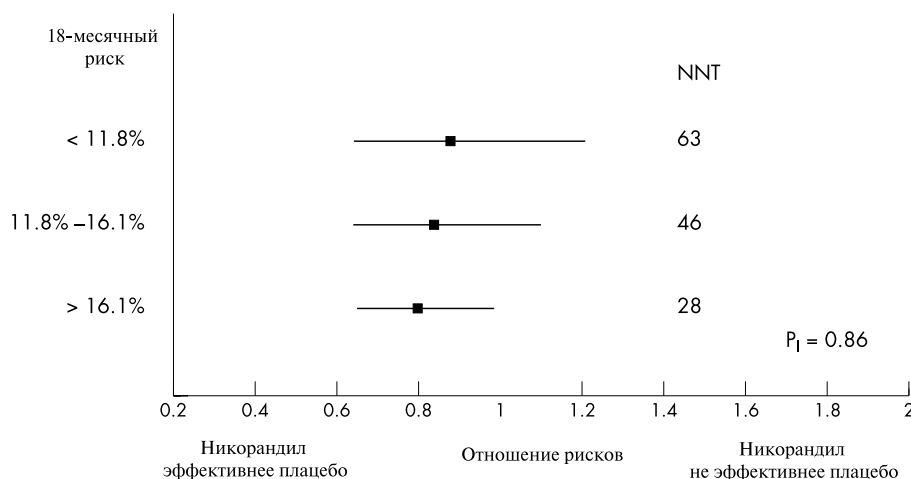


Рис. 3. Отношения рисков эффективности лечения и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании исходного уровня 18-месячного риска. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Величина NNT соответствует числу больных, требующих лечения для предотвращения одного клинического случая (регистрации основной конечной точки у одного дополнительного пациента).

Обсуждение

Результаты анализа данных в отдельных подгруппах не подтвердили наличия значимых качественных либо количественных взаимодействий между величиной терапевтического эффекта никорандила и характером подгрупп. Благоприятное действие никорандила, на фоне ранее назначенной терапии нитратами, свидетельствует о возможном наличии у этого препарата дополнительных терапевтических свойств, таких как влияние на калиевые каналы. У больных, которые принимали три антиангинальных препарата, величина отношения рисков, отражающая эффективность терапии, была не ниже, чем у получавших один или два препарата пациентов. Эффективность лечения также была сопоставимой в группах, сформированных на основании функционального класса стенокардии по классификации CCS. Максимальный уровень риска отмечался у лиц, принимавших большее число антиангинальных препаратов, а также у больных с более высоким функциональным классом стенокардии. Снижение относительного риска не зависело от исходного уровня риска. Это свидетельствует о том, что у пациентов с наиболее высоким исходным риском следует ожидать его максимального снижения, а также, по всей видимости, наибольшей экономической эффективности терапии. Согласно нашим результатам, лечение больных с максимальным уровнем риска (3-я терциль) позволяет предотвратить вдвое больше клинических случаев, чем лечение пациентов из 1-й терцили. В то же время, даже для 1-й терцили риска величина NNT составляет 63, что является хорошим результатом для относительно короткого периода терапии (1,6 года).

Недостатком данного анализа является ограниченная статистическая мощность, в связи со статистически достоверным, но относительно небольшим общим снижением риска. Тем не менее, однород-

ность результатов в отдельных подгруппах подтверждает, что благоприятный эффект никорандила (относительное снижение риска основной конечной точки на 17%) следует ожидать у большинства пациентов с коронарной болезнью сердца и стенокардией.

В современных клинических рекомендациях бета-блокаторы рассматриваются в качестве препаратов первого ряда для медикаментозного лечения стенокардии. Это обусловлено не только антиангинальной эффективностью бета-блокаторов, но и их способностью снижать частоту основных коронарных событий при различных клинических формах коронарной болезни сердца. В то же время, при стабильной стенокардии последний эффект не был изучен в обладающих достаточной статистической мощностью исследованиях. Для антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, назначаемых совместно с бета-блокаторами, либо, при непереносимости или недостаточной эффективности последних, вместо них, отсутствуют убедительные доказательства кардиопротективного действия при коронарной болезни сердца. Таким образом, результаты исследования IONA имеют важное клиническое значение. Во-первых, у больных с диагностированной коронарной болезнью сердца и стенокардией никорандил может быть добавлен к терапии статинами, антитромбоцитарными препаратами и ингибиторами АПФ, для профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, продемонстрированная в исследовании IONA эффективность никорандила для вторичной профилактики, наряду с уже известными антиангинальными свойствами этого препарата, позволяет рассматривать возможность назначения никорандила на ранних стадиях лечения стенокардии, до начала приема антагонистов кальция и нитратов.

ПРИЛОЖЕНИЕ: РАБОЧАЯ ГРУППА ИССЛЕДОВАНИЯ IONA

Руководящий комитет

Участники с правом голоса

Профессор Н.Д. Дарджи (председатель; Glasgow Western Infirmary, Glasgow), профессор И. Форд (Glasgow University, Glasgow), профессор К.М. Фокс (Royal Brompton Hospital, London), профессор У.С. Хиллис (Glasgow University, Glasgow).

Представители компаний-спонсоров (без права голоса) Д-р М. Моррис (Merck Pharmaceuticals Ltd), д-р М. Форд (Aventis Pharma Ltd).

Комитет по оценке конечных точек

Профессор У.С. Хиллис (Glasgow University, Glasgow), профессор Дж.Д. МакМюррей (Glasgow University, Glasgow), д-р А.Л. Кларк (University of Hull, Kingston upon Hull).

Комитет по мониторингу безопасности

Профессор Дж. Хамптон (председатель; University

Hospital, Nottingham), д-р А. Скене (Nottingham Clinical Research Ltd), д-р Дж. Биркхед (Northampton General Hospital, Northampton).

Центр статистической обработки и анализа данных

Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow: профессор И. Форд (директор), д-р А. МакМахон (статистик), г-жа А. Трейнер, г-жа Н. Кристи (менеджеры баз данных), г-жа А. Нейрс (медицинская сестра / кодировщик данных), г-жа С. Феррелл (администратор), д-р В. Шоу (клинический координатор).

Мониторинг исследования

Ingenix Pharmaceutical Services: г-жа В. Димент (менеджер проекта)

Исследователи

См. описание Рабочей Группы исследования IONA [9].

Литература

1. Tunstall-Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors// Eur Heart J 1985;6:1–5.
2. Gandhi MM. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK// Br J Hosp Med 1997;58:23–7.
3. Simon S, Niamh M, Andrew W, et al. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK// Heart 2003;89:848–53.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients// BMJ 1994;308:81–106.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients// N Engl J Med 2000;342:145–53.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S)// Lancet 1994;344:1383–9.
7. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels// N Engl J Med 1998;339:1349–57.
8. Rubins HB, Sander JR, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol// N Engl J Med 1999;341:410–8.
9. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial// Lancet 2002;359:1269–75.
10. Chibana T, Nagamine F, Sunagawa R, et al. Comparison of acute hemodynamic and coronary vasodilating effects between nicorandil and glyceryl trinitrate// Arzneim-Forsh/Drug Res 1991;41:6:591–4.
11. Treese N, Erbel R, Meyer J. Acute hemodynamic effects of nicorandil in coronary artery disease. J Cardiovas Pharmacol 1992;20: S3:52–6.
12. Taira N. Similarity and dissimilarity in the mode and mechanism of action between nicorandil and classical nitrates: an overview// J Cardiovas Pharmacol 1987;10: S1–9.
13. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators// J Cardiol 1989;63:18–24J.
14. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients// J Cardiovasc Pharm 1992;20: S74–81.
15. Di Somma S, Liguori V, Verdecchia P, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in patients with effort stable angina// Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:119–23.
16. Swan Study Group. Comparison of the anti-ischaemic and antianginal effect of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study// J Clin Basic Cardiol 1999;2:213–7.
17. Patel DJ, Purcell J, Fox KM. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina// Eur Heart J 1999;20:51–7.
18. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty// J Am Coll Cardiol 1993;22:1892–6.
19. Yellon DF, Alkulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium// Lancet 1993;342:276–7.
20. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkulaifi AM, et al. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary bypass surgery// Heart 1997;77:314–8.
21. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology and management// Heart 2001;85: E9.

Abstract

Aims: IONA (impact of nicorandil in angina) is a randomised, double blind, placebo controlled trial of nicorandil, with a target dose of 20 mg twice daily. The consistency of benefits seen in subgroups is reported.

Methods: The primary composite end point of the study was coronary heart disease death, non-fatal myocardial infarction, or unplanned hospitalisation for cardiac chest pain. Subgroups were defined using baseline characteristics including, age, sex, histories of smoking, diabetes, hypertension, myocardial infarction, revascularisation, anginal status, anti-anginal treatment, other cardiovascular drugs, and an overall assessment of risk.

Results: A total of 5126 patients were randomised to receive nicorandil or identical placebo in addition to standard anti-anginal treatment. Overall, nicorandil reduced the incidence of the primary end point from 15.5% to 13.1% (hazard ratio (HR) 0.83, 95% confidence interval (CI) 0.72 to 0.97; $p = 0.014$). There was no evidence of significant heterogeneity of benefit across all subgroups studied. The absolute risk reduction was greatest and the numbers needed to treat to prevent one event was lowest in subjects at greatest risk.

Conclusions: The IONA study demonstrates a significant improvement in outcome by nicorandil treatment across a broad range of patients with stable angina.

Поступила 15/06 – 2010

Heart 2004;90:1427–1430.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УБИХИНОНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Сизова Ж.М.

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Росздрава, Москва

Резюме

Проведен анализ современных литературных данных о возможностях применения коэнзима Q_{10} у больных артериальной гипертонией. Показано, что коэнзим Q_{10} играет важную роль в процессах клеточного энергообмена, выполняя коферментную и антиоксидантную функции. Механизм снижения артериального давления может быть обусловлен не только предотвращением окислительного стресса, но и улучшением инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови. Учитывая антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость коэнзима Q_{10} , его можно рекомендовать для лечения артериальной гипертонии как в качестве альтернативной терапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Однако для получения более полных данных о механизме антигипертензивного действия коэнзима Q_{10} при артериальной гипертонии целесообразно проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертония, коэнзим Q_{10} , антигипертензивная эффективность.

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертонии (АГ) — одна из самых актуальных проблем современной кардиологии, поскольку АГ является наиболее частой причиной тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности больных вследствие широкой распростра-

ненности заболевания и недостаточного контроля артериального давления (АД) даже у больных с мягкой формой АГ [6, 7]. Так, по данным Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, частота АГ в России составляет 39,7%, а среди лиц пожилого возраста повышенные цифры артериаль-

Кудесан® — препарат коэнзима Q_{10}

КУДЕСАН — источник коэнзима Q_{10} , который применяется в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы:

- хронической сердечной недостаточности,
- артериальной гипертонии,
- ишемической болезни сердца.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности:

- повышает толерантность к физическим нагрузкам,
- улучшает функциональную работу миокарда,
- снижает количество госпитализаций,
- улучшает гемодинамические показатели.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии артериальной гипертонии нормализует:

- уровень артериального давления,
- эндотелиальную дисфункцию.



Таблица 1

Динамика концентрации коэнзима Q_{10} под влиянием приема различных доз Кудесана у больных ХСН

Доза Кудесана, мл/мг	Концентрация коэнзима Q_{10} , нг/мл				
	Исход	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
60 мг/сут	682±125	1451±328	1701±267	1752±303	1614±299
90 мг/сут	617±176	1107±109	1369±287	1408±219	1267±289
120 мг/сут	737±162	1809±242	2041±344	2318±315	1906±298

ного давления регистрируются более чем в 50% случаев [6]. АГ является фактором риска ССО, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [8]. В связи с этим важной задачей лечения больных АГ является снижение риска ССО. Такой результат может быть достигнут за счет достижения целевых цифр АД [7].

Современными исследованиями определено, что при АГ в условиях тканевой гипоксии помимо нейрогуморальных расстройств существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на сосуды и миокард в целом, тем самым способствуя нарушению функции эндотелия, изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболевания [4].

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления и дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток, метаболические процессы, в том числе перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процессов гликолиза и окисления глюкозы и др., в результате приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. Одним из возможных вариантов влияния на симптомы и качество жизни больных АГ является коррекция имеющихся нарушений на молекулярном уровне [2].

Одним из наиболее перспективных и изученных терапевтических агентов в этой области является убихинон, или коэнзим Q_{10} (CoQ_{10}) [4, 5, 13]. Коэнзим Q_{10} является витаминоподобным веществом и синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. Это сложный, многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментными системами. При дефиците витаминов и микроэлементов, при нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже вне какой-либо патологии эндогенный биосинтез коэнзима Q_{10} не обеспечивает потребностей организма.

Коэнзим Q_{10} присутствует во всех клетках организма, он необходим для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в ходе окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки.

Биохимические исследования показали, что именно митохондрии являются основным источником активных форм кислорода (АФК) — кисло-

родных радикалов [1, 5]. При недостатке коэнзима Q_{10} — в случае, когда его не хватает для транспорта электронов, последние начинают уходить в межмембранное пространство, что способствует образованию АФК.

Не менее важной является другая функция убихинона — антиоксидантная. До настоящего времени надежды исследователей на предотвращение окисления клеточных мембран связывались с витаминами-антиоксидантами, особенно с витамином Е. В то же время накапливается все больше данных о том, что убихинон является одним из наиболее важных антиоксидантов, поскольку он вырабатывается в самом организме.

Особым свойством коэнзима Q_{10} является способность восстанавливаться под действием ферментных систем организма, в то время как другие антиоксиданты окисляются необратимо [13]. Существенно, что коэнзим Q_{10} оказывает влияние на экспрессию генов, связанных с клеточным метаболизмом, передачей сигналов от клетки к клетке, регулирует физико-химические свойства мембран и эндотелиальную функцию, модулирует количество β -интегринов на поверхности моноцитов крови.

Известно, что наибольшее количество коэнзима Q_{10} содержится в тканях с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью, таких как сердце, печень, почки и мышцы [1]. В кардиомиоцитах содержание убихинона выше, чем в тканях других органов, что объясняется наибольшими энергетическими потребностями миокарда. Уровень коэнзима Q_{10} в плазме крови в целом отражает его содержание в тканях.

Нормальный уровень коэнзима Q_{10} в крови у взрослых составляет около 1 г/мл. Чтобы значительно увеличить концентрацию кофермента и получить терапевтический эффект, взрослым требуется принимать по меньшей мере 100 мг/день, что приведет к увеличению уровня кофермента в крови приблизительно до 2 г/мл или более. Однако даже при приеме в пищу большого количества богатых убихиноном продуктов достичь необходимого уровня потребления 100 мг в день достаточно сложно [5].

Особое значение приобретает дефицит убихинона при целом ряде заболеваний. Клиническими исследованиями установлено, что развитие многих обменных и дистрофических заболеваний, патологии иммунной системы — преждевременного старения,

избыточного веса тесно связаны с недостатком энергообразования в организме и повреждением клеточных генераторов энергии [1, 2]. Сегодня нужно признать, что наиболее изучено влияние коэнзима Q_{10} на сердечно-сосудистую систему. Почти 30-летний опыт клинических исследований его применения у тысяч больных убедительно доказывает существенную роль дефицита убихинона в развитии кардиологической патологии, что неудивительно, так как именно в клетках сердечной мышцы наиболее велики энергетические потребности [4].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, принимая во внимание данные о достоверной корреляции между степенью тяжести недостаточности кровообращения и снижением уровня коэнзима Q_{10} , Mortensen S.A. было высказано предположение о целесообразности его применения при лечении хронической сердечной недостаточности. В последующем было выполнено значительное число экспериментальных и клинических работ по применению коэнзима Q_{10} в лечении хронической сердечной недостаточности [3]. В метаанализ, подготовленный Mortensen S.A., вошли результаты 13 двойных слепых рандомизированных исследований. Так, установлено, что только у 10% из 1000 участвовавших в исследовании больных описаны нейтральные результаты. Во всех остальных случаях зафиксированы достоверные свидетельства улучшения функционального класса больных, повышения переносимости физической нагрузки, снижения частоты госпитализаций.

Наш собственный опыт по изучению коэнзима Q_{10} в виде отечественного лекарственного препарата Кудесан (компания “Аквирон”) показал, что применение Кудесана в дозе 2-4 мл в сутки (что соответствует 60-120 мг коэнзима Q_{10}) однократно в течение 4 недель в составе стандартной фармакотерапии ХСН приводит к достоверному увеличению концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови с кратностью ее повышения более чем в 2 раза. Достоверных различий в кратности повышения концентрации коэнзима Q_{10} плазмы крови в зависимости от дозы препарата отмечено не было (табл. 1). Оптимальной дозой Кудесана в составе комбинированной фармакотерапии больных ХСН можно считать 2 мл в сутки (что соответствует 60 мг коэнзима Q_{10}). Добавление Кудесана к стандартной терапии больных ХСН приводило к повышению толерантности к физическим нагрузкам по данным 6-минутного теста ходьбы, к улучшению общего самочувствия по данным опросника качества жизни. Кудесан хорошо переносится. Частота побочных явлений в виде сухости во рту и послабления стула составила 8,4%, что не требовало отмены препарата.

К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный и клинический опыт применения коэнзима Q_{10} при АГ [2, 9, 14]. Так, в частности,

в эксперименте установлено, что у крыс с АГ и гипертрофией миокарда почти вдвое повышен выброс гидроксильного радикала. Полученные данные были подтверждены результатами сравнения эффекта ишемии миокарда здоровых крыс и крыс с гипертрофированным миокардом на фоне гипертензии, у которых количество образующихся гидроксильных радикалов было значительно выше [10].

Клинические исследования по использованию коэнзима Q_{10} для лечения АГ начались, когда Igarashi et al. обнаружили, что коэнзим Q_{10} снижает повышенное кровяное давление у односторонне нефрэктомизированных крыс, которым вводили дезоксикортикостерон и солевой раствор [12]. Позже была описана недостаточность в активности лейкоцитарной сукцинат-дегидрогеназы- CoQ_{10} -редуктазы у крыс-гипертоников и у людей, также было проведено несколько небольших клинических исследований, показавших последовательное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией [10].

Полученные в эксперименте данные были подтверждены в дальнейшем в клинике. Опыт применения Yamagami T. et al. (1986) коэнзима Q_{10} в дозе 60 мг/сутки в течение 8 недель в виде монотерапии у больных АГ приводил к достоверному снижению как САД, так и ДАД (со 166/98 мм рт. ст. до 145/87 мм рт. ст.). В метаанализе Rosenfeld F. et al. (2007) упоминается еще несколько исследований [14]. В двойном слепом исследовании была подтверждена эффективность коэнзима Q_{10} в лечении больных эссенциальной АГ. Под наблюдением находились больные АГ со сниженной концентрацией коэнзима Q_{10} в плазме крови. Результаты исследования показали, что через 12 недель непрерывного приема коэнзима Q_{10} в дозе 100 мг/сут отмечалось снижение САД со 167 до 148 мм рт. ст., ДАД — с 97 до 91 мм рт. ст. Достоверного снижения САД и ДАД в группе больных АГ, получавших плацебо, выявлено не было [14].

Известно, что старение связано с различными изменениями в сердечно-сосудистой системе, которые повышают опасность развития таких серьезных ССО, как инфаркт миокарда и инсульт [8]. Пожилые пациенты, страдающие АГ, обычно имеют сниженную эластичность сосудов, пониженный минутный сердечный выброс, сниженную фракцию выброса, пониженный объем плазмы и повышенное периферическое сопротивление сосудов, связанное с возрастным контролем нормального уровня давления. Наиболее часто встречающиеся возрастные изменения в артериальной функции касаются вазодилатации. Как вазодилатация, регулируемая β -адренорецепторами, так и эндотелий-зависимая артериальная релаксация сокращаются по мере старения и у людей, и животных. Lonnrot et al. обнаружили, что в выделенных брыжеечных артериальных кольцах

Таблица 2

Динамика артериального давления на фоне применения коэнзима Q₁₀ в виде монотерапии у больных с изолированной артериальной гипертензией

Параметры	Больные с изолированной систолической АГ				Больные с нормальным АД	
	Коэнзим Q ₁₀		Плацебо		Коэнзим Q ₁₀	
	Исход	12-я неделя	Исход	12-я неделя	Исход	12-я неделя
САД (мм рт. ст.)	165,1±4,9	147,3±7,6*	164,4±5,2	162,7±5,8	137,6±7,1	140,2±6,3
ДАД (мм рт. ст.)	80,9±1,6	78,3±2,9	82,0±2,2	81,5±3,1	78,6±3,8	79,0±2,4
Ортостатические изменения в САД	-4,4±5,3	-5,6±6,4	-6,1±7,1	-4,2±8,2	-4,3±6,6	-3,9±7,9

Примечание: * статистически достоверно по отношению к исходному значению.

старых крыс Вистар, долгое время получавших в качестве пищевой добавки коэнзим Q₁₀, усилилась эндотелий-независимая артериальная релаксация в ответ на изопреналин и улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на ацетилхолин в артериальных кольцах, ранее обработанных норадреналином. Опираясь на данные о возможных прямых эффектах на регуляцию тонуса сосудов, по данным наблюдений Digiesi V. et al. (1992), у больных АГ на фоне курсового приема коэнзима Q₁₀ в дозе 100 мг/сут было показано, что уровень активности ренина в плазме крови, уровень альдостерона в моче и суточная экскреция натрия и калия остались неизменными, в то время как периферическое сосудистое сопротивление по данным радионуклидной ангиокардиографии значительно уменьшилось [10].

Интересным является опыт применения коэнзима Q₁₀ у больных АГ, находящихся на терапии статинами по поводу сопутствующей патологии коронарных артерий. Эндогенный уровень коэнзима Q₁₀ в данном исследовании был несколько ниже, чем сообщалось ранее [5]. Однако применение ингибитора ГМГ-СоА-редуктазы снижало эндогенный уровень коэнзима Q₁₀ в плазме крови, а базовый уровень коэнзима Q₁₀ в плазме в подгруппе пациентов, не принимавших статины, был равен 0,61±0,29 мкг/мл, что близко к описанному ранее. Доказано, что статины ингибируют синтез мевалоната — предшественника убихинона, который является центральным участником митохондриальной дыхательной цепи. Основным неблагоприятным эффектом применения статинов является токсическая миопатия, которая, возможно, связана с митохондриальной дисфункцией. Таким образом, опасения, возникшие относительно потенциальной опасности снижения уровня коэнзима Q₁₀ в плазме крови, могут быть результатом использования статина. De Pinieux et al. показали, что снижение уровня CoQ в плазме и повышение соотношения лактат/пируват в крови у пациентов, принимающих статины, связано с наблюдающейся у этих пациентов митохондриальной дисфункцией.

Особый интерес представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого

исследования по изучению применения коэнзима Q₁₀ у больных, страдающих изолированной систолической АГ [9]. В исследование были включены 83 пациента (46 муж. и 37 жен.) в возрасте от 50 до 75 лет с изолированной систолической АГ. Исходно САД колебалось от 150 до 170 мм рт. ст., ДАД составило менее 90 мм рт. ст. В исследование не включались больные сахарным диабетом 1 или 2 типа, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, страдающие ХСН, аритмиями, стенокардией, нарушением функции почек (при наличии протеинурии, повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более 1,8 мг/дл). При однократной регистрации САД выше 175 мм рт. ст. или при превышении САД 170 мм рт. ст. в течение трех визитов больные исключались из исследования и получали альтернативную антигипертензивную терапию. Согласно дизайну протокола, в течение 10 дней пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов, им назначали в виде монотерапии коэнзим Q₁₀ в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 12 недель. Контрольную группу составили 4 мужчин и 3 женщины с нормальными цифрами АД.

Контроль величины АД осуществляли с помощью ртутного сфигмоманометра в положении сидя после 10-минутного отдыха. Повторные измерения АД проводились с двухминутными интервалами; общее количество замеров АД в положении сидя составляло 3 замера за один визит пациента. Кроме того, анализировались показания АД в ортостатическом положении (после 5 минут лежа на спине и через 60 секунд стоя). Рассчитывались средние показатели АД. Давление измерялось дважды в неделю между восемью и одиннадцатью часами утра.

Результаты исследования показали, что через 12 недель в группе больных с изолированной систолической АГ, принимавших коэнзим Q₁₀, САД уменьшилось в среднем на 17,8±7,3 мм рт. ст. (табл. 2). Достоверных изменений уровня ДАД до и после лечения у больных обеих групп отмечено не было. Не было отмечено существенных изменений величины ортостатического САД как в группе больных с изоли-

рованной систолической АГ, так и в группе больных с нормальными цифрами АД. К 12-й неделе непрерывного приема коэнзима Q_{10} достоверное снижение САД было достигнуто у 55% пациентов. Для подгруппы больных с АГ, у которых было зафиксировано снижение САД, средняя величина снижения составила $25,9 \pm 6,4$ мм рт. ст.

Следует отметить хорошую переносимость коэнзима Q_{10} . Только один пациент основной группы прекратил прием препарата после первого дня по причине легкой тошноты. При этом достоверная связь между возникшим явлением и приемом препарата не установлена [9].

Полученные данные подтверждаются результатами исследования других авторов. Так, лечение 109 пациентов с систолической АГ коэнзимом Q_{10} в составе комбинированной фармакотерапии привело к снижению АД со 159/94 мм рт. ст. до 147/85 мм рт. ст. [13]. У 51% больных, находившихся на лечении коэнзимом Q_{10} , оказалось возможным прекратить прием одного или двух из применявшихся ими ранее антигипертензивных лекарственных средств. При этом авторы полагают, что антигипертензивный эффект коэнзима Q_{10} на самом деле был несколько выше, чем предполагалось на основе снижения среднего уровня АД.

Изучена эффективность коэнзима Q_{10} у 74 больных сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией и АГ [11]. Больные были рандомизированы в 4 группы: 1 группа — получающие коэнзим Q_{10} в дозе 200 мг/сут; 2 группа — фенофибрат в дозе 200 мг/сут; 3 группа — оба препарата одновременно; 4 группа — плацебо. Длительность лечения составила 12 недель.

Что же показали результаты исследования? Фенофибрат не оказал влияния на содержание гликозилированного гемоглобина, уровень АД и содержание в крови F2-изопрастоноидов. У больных, получавших коэнзим Q_{10} , отмечалось достоверное снижение систолического (на $6,1 \pm 7,3$ мм рт. ст.; $p=0,02$) и диастолического (на $2,9 \pm 1,4$ мм рт. ст.; $p<0,048$) АД. Кроме того, к концу наблюдения содержание в крови коэнзима Q_{10} увеличилось в 3 раза ($p<0,001$), и достоверно уменьшилась концентрация гликозилированного гемоглобина (на $0,37 \pm 0,17\%$; $p<0,0345$).

Таким образом, было установлено, что коэнзим Q_{10} у больных сахарным диабетом 2 типа (а фактически — с метаболическим синдромом) способен контролировать как АД, так и уровень гликемии, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина. Результаты данного исследования, безусловно, являются очень интересными, поскольку эффект коэнзима Q_{10} фактически превзошел эффективность фенофибрата, применяющегося для коррекции гипертриглицеридемий при метаболическом синдроме [11].

Механизмы, вызывающие истинную гипертонию, пока остаются неизвестными. Одной из воз-

можных причин может быть устойчивость к инсулину — довольно часто у пациентов с высоким уровнем АД наблюдается повышенный уровень инсулина в плазме. Недавние исследования показали, что повышенный симпатический тонус может индуцировать как устойчивость к инсулину, так и гипертонию. Инсулин вызывает симпатическое возбуждение, которое приводит к изменению барорефлексов, высвобождению норадреналина и появлению симпатической потери нейромедиатора в ЦНС, а симпатическое истощение ведет к повреждению эндотелия и нарушению вазодилатационного ответа посредством механизма, регулируемого свободными радикалами. Таким образом, возможно, что влияние коэнзима Q_{10} на снижение АД объясняется его антиоксидантной способностью.

Данные по влиянию коэнзима Q_{10} в дозе 120 мг/сут в течение 8 недель на уровень инсулина натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки на фоне снижения АД у больных с АГ подтверждены другими авторами. Авторы полагают, что механизм снижения АД при АГ включает в себя не только предотвращение окислительного стресса, но и улучшение инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови [6].

Особого внимания заслуживают работы, в которых лечение больных АГ проводилось под контролем концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови. Дозировка препарата подбиралась индивидуально таким образом, чтобы достигнуть уровня концентрации в крови 2,0 мкг/мл. Повышение концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови сопровождалось улучшением функционального статуса больных АГ и снижением потребности в гипотензивной терапии. Более того, было отмечено существенное уменьшение толщины стенки левого желудочка и улучшение диастолической функции миокарда [5].

Таким образом, анализ современных литературных данных свидетельствует о том, что коэнзим Q_{10} играет важную роль в процессах клеточного энергообмена, выполняя коферментную и антиоксидантную функции. Учитывая антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость коэнзима Q_{10} , его можно рекомендовать для лечения артериальной гипертензии как в качестве альтернативной терапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Механизм снижения артериального давления может быть обусловлен не только предотвращением окислительного стресса, но и улучшением инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови. Однако для получения более полных данных о механизме антигипертензивного действия коэнзима Q_{10} при артериальной гипертензии целесообразно проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзим Q₁₀). Антиоксидантный препарат Кудесан. Применение в кардиологии (Часть 2). 2006, 4-19.
2. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q₁₀ в кардиологии // РМЖ, 2007, т.15, №20, 1484-1488.
3. Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. Учебное пособие. М.: ИД "Медпрактика-М", 2008. с.85.
4. Лангсьен П.Х., Лангсьен А.М. Медицинское применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима коэнзима Q₁₀ // РМЖ, 2007, т.15, №9 (290), 747-751.
5. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А. и др. Коэнзим Q₁₀ в кардиологической практике — теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ, 2009, т.17, №18, 1177-1181.
6. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваск. тер. профил., 2005; 4(6) ч.1: 1524.
7. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005; 784.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваск. тер. профил., 2006; 2: 73-80.
9. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in isolated systolic hypertension // South Med. J. 2001 Nov;94(11):1112-7.
10. Digiesi V, Cantini F, Brodbeck B: Effect of coenzyme Q₁₀ on essential arterial hypertension // Curr Ther Res 1990; 47:841-845.
11. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Coenzyme Q₁₀ improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes // Eur J Clin Nutr. 2002 Nov;56(11):1137-42.
12. Igarashi T, Tanabe Y, Nakajuma Y. Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental hypertension in the desoxycorticosterone acetate-saline loaded rats. // Folia Pharmacol Japon 1972; 68:460.
13. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fähnrich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction // Mol Aspects Med. 1994;15 Suppl: s143-7.
14. Rosenfeld FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // J. Hum. Hypertens. 2007 Apr; 21(4):297-306.

Abstract

The paper analyses the results of published studies on co-enzyme Q₁₀ effectiveness in patients with arterial hypertension (AH). Co-enzyme Q₁₀ plays an important role in cell energy metabolism, as a co-enzyme and antioxidant. Blood pressure reduction could be explained not only by oxidative stress prevention, but also by improved insulin response to blood glucose elevation.

Considering antihypertensive effectiveness and good tolerability of co-enzyme Q₁₀, this medication could be recommended for AH treatment as an alternative agent, or in combination with other antihypertensive drugs.

However, to obtain more evidence on the mechanisms of its antihypertensive effect, further studies of co-enzyme Q₁₀ are warranted.

Key words: Arterial hypertension, co-enzyme Q₁₀, antihypertensive effectiveness.

Поступила 26/07-2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОПАФЕНОНА (ПРОПАНОРМА®) И АМИОДАРОНА (КОРДАРОНА®) У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование ПРОСТОР

Миллер О.Н. *, Старичков С.А., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Тарасов А.В., Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Волкова Э.Г., Ильиных Д.Л. с участием*

Резюме

Изучена клиническая эффективность и безопасность Пропанорма® у больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных фибрилляцией предсердий (ФП). Проведено сравнение эффективности и безопасности препарата с Кордароном®. Рандомизировано 137 пациентов, в исследование включено 110 больных (59 — группа Пропанорма® и 51 — группа Кордарона®), наблюдение за которыми продолжалось в течение 12 месяцев. Первичные конечные точки: общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт и мозговой инсульт. Вторичные точки: повторные эпизоды ФП, их длительность, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с ФП, либо в результате декомпенсации заболеваний, изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне лечения, оценка безопасности применения при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нежелательных явлений Пропанорма® и Кордарона®.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение основного заболевания способствует достижению целевого уровня АД у 67,3%, снижению ФК стенокардии — у 70% и ХСН — у 94,5% пациентов, что приводит к уменьшению числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности, на 72,9%. Эффективность Пропанорма® при ФП через 6 месяцев терапии составила 67,4% через 12 месяцев — 54,2%, что не уступает таковой при использовании Кордарона® (62,7% и 52,9% соответственно). У 33,9% пациентов при приеме Пропанорма® отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений при ФП, их суммарной длительности, ЧЖС во время пароксизма и увеличение числа асимптомных эпизодов ФП — на 30,9%. Пропанорм® оказался более безопасным у больных с заболеваниями сердца, по сравнению с Кордароном®, в отношении побочных и нежелательных явлений (0% против 31,6%). Исследование “ПРОСТОР” продолжается, в данной публикации представлены результаты лечения пациентов, получивших терапию в рамках исследования в течение 12 месяцев.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, пропafenон, амиодарон.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, встречающимся в клинической практике, часто осложняет течение различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нередко приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возникновение частых пароксизмов ФП приводит к электрическому и анатомическому ремоделированию миокарда, снижает сократительную способность левого желудочка (ЛЖ), увеличивает частоту развития тромбоэмболических осложнений, общую смертность и снижает качество жизни (КЖ) пациентов [5,10,34].

Частота возникновения этого нарушения ритма преимущественно ассоциирована с такими кардиоваскулярными заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца и ХСН

[13,17,22]. АГ до настоящего времени остается наиболее распространенным ССЗ и является частой причиной возникновения и поддержания ФП — аритмии, на долю которой приходится, приблизительно, одна треть всех госпитализаций, связанных с нарушениями сердечного ритма [2,3,16].

В научной литературе описывается множество механизмов, ответственных за развитие ФП у пациентов, страдающих гипертензией, как на уровне изменения геометрии камер сердца и перегрузки его давлением, так и на клеточном и субклеточном уровнях [4,37]. Повышение АД при гипертензии приводит к развитию гипертрофии ЛЖ, увеличению размеров левого предсердия (ЛП), прогрессированию ХСН и, тем самым, способствует увеличению риска возникновения и рецидивирования данной тахикардии. Важной составляющей эффективной профилактики

возникновения и поддержания этого нарушения ритма должна являться терапия, направленная на нормализацию АД и, как следствие, приводящая к уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ и размеров ЛП, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований, проведенных в последнее десятилетие [8,12,36].

Хорошо известно, что степень ХСН пропорциональна риску развития ФП, а частота встречаемости этой аритмии возрастает с 10% у больных со II функциональным классом (ФК) по NYHA до 40% и даже 50% при IV классе сердечной недостаточности [8,24].

С одной стороны, ХСН и ФП имеют много общих механизмов развития, включающих миокардиальный фиброз, нарушение регуляции содержания внутриклеточного кальция, нейроэндокринную дисфункцию [16,18]. С другой, — более чем 55% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ>50%), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться [1,27]. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систолической функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от состояния обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30-50% [1,11].

В настоящее время одним из подходов к ведению пациентов с ФП является стратегия контроля ритма, задачей которой является восстановление и удержание синусового ритма. Данному методу противопоставлен контроль частоты, при котором проводится терапия, направленная на ограничение частоты сокращений желудочков сердца в покое и при нагрузке. Какой способ лечения является оптимальным для пациента, необходимо решать индивидуально, принимая во внимание основное заболевание, состояние гемодинамики и клиническую симптоматику во время тахикардии. На сегодняшний день в многочисленных крупных проспективных исследованиях стратегия контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) показала сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости и смертности в сравнении со стратегией контроля синусового ритма [30,39].

Тем не менее, длительное сохранение синусового ритма сопровождается лучшим функциональным состоянием миокарда и КЖ, а ретроспективные аналитические исследования выявили преимущество в прогнозе тех пациентов, у которых длительное время сохранялся синусовый ритм [23]. Поэтому медикаментозный контроль ритма до сих пор остается стратегией выбора у пациентов с симптомной ФП, тахикардической кардиопатией или при невозможности адекватного контроля ЧЖС [39].

Несмотря на значительные успехи в фармакологии за последние десятилетия, эффективность мно-

гих антиаритмических препаратов (ААП), применяемых для профилактики пароксизмов ФП, относительно невелика. С позиций современной доказательной медицины является оправданным назначение только тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность у данной категории больных [5,15]. Из ААП, рекомендованных для профилактики пароксизмальной ФП, в России разрешены всего 4 препарата, которые нашли широкое применение в клинической практике: это амиодарон, пропафенон, соталол и хинидин [15,25,31]. К этим препаратам также можно добавить и β -адреноблокаторы, особенно их пролонгированные формы, которые могут обладать достаточно высокой антиаритмической эффективностью у определенных групп пациентов [32,35,38].

Когда говорят об антиаритмической терапии (ААТ) при ФП, то часто неправомерно ссылаются на исследования *CAST I и II* (1989, 1991), в которых оценивалась эффективность энкаинада, флекаинада и морицизина (этмозина) в отношении подавления желудочковых аритмий у больных, перенесших инфаркт миокарда и имевших фракцию выброса менее 40%. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, упомянутые препараты увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным действием препаратов.

Не надо забывать, что речь в этих исследованиях идет о желудочковых аритмиях и больных постинфарктной кардиопатией. Однако, путем проведения ретроспективных анализов этих исследований (1994, 1995), было показано, что прием β -адреноблокаторов является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33% у пациентов, участвовавших в исследованиях *CAST* и, что не менее важно, “легкое” подавление желудочковой экстрасистолии препаратами *CAST* (“легкое” — это термин авторов, означающий более высокую степень подавления меньшими дозами препаратов IC класса) является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 41%. Это положение позволяет думать о небезнадежности гипотезы, рассматривающей устранение желудочковой экстрасистолии как способа улучшения прогноза больных с потенциально злокачественными желудочковыми аритмиями.

Но мы сегодня обсуждаем предсердные нарушения ритма и прекрасно понимаем, что ФП — это наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, требующая несколько другого подхода. В настоящее время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную

стенокардию, дисовариальную кардиопатию, АГ и ХСН (ФВ>50%), осложненных ФП, и неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β-адреноблокаторов (или с противопоказаниями для их применения), которым “отказывают” в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований *CAST I* и *CAST II*.

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП IC класса у больных с постинфарктной кардиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов с ФП, страдающих артериальной гипертонией, ИБС, осложненных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Для того, чтобы сделать какое-нибудь ясное заключение о возможностях амиодарона, который довольно часто назначается больным ХСН и дисфункцией ЛЖ, хочется напомнить о мета-анализе АТМА (1997), который включал результаты 13 протоколов на материале обследования 6553 больных, из которых 1452 пациента были без острого инфаркта миокарда (ОИМ), но с ХСН того или иного ФК. Главным выводом мета-анализа была констатация того, что амиодарон способен снизить риск смерти от всех причин у больных ХСН и/или дисфункцией ЛЖ только на 13% ($p=0,03$), а аритмической и внезапной смерти (ВС) — на 29% ($p=0,0003$). Совершенно уникальным и непонятным выглядел анализ по влиянию амиодарона на риск ВС в зависимости от выраженности болезни. У пациентов с ФВ>35% снижение риска составляло 48%, а у пациентов с более выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) — лишь 27% при меньшей степени достоверности. Среди пациентов с ХСН только при начальных ее проявлениях (I и II ФК) имело место снижение риска ВС на 27% ($p=0,034$), а при прогрессировании ХСН до III и/или IV ФК достоверность изменений пропала.

Таким образом, амиодарон способен снижать риск ВС у больных после инфаркта миокарда, но не при наличии ХСН, поскольку у пациентов с декомпенсацией кровообращения никакого положительного влияния амиодарона на прогноз и риск ВС не было зафиксировано даже по результатам лучшего мета-анализа! Кроме влияния амиодарона на прогноз больных ХСН, мета-анализ АТМА анализировал и безопасность применения амиодарона, причем в невысоких (в среднем 270 мг/сут) дозах. В двойных слепых исследованиях амиодарон отменяли достоверно чаще (41%), чем в группе плацебо (27%). Суммарно опасные побочные эффекты развивались у 16,1% пациентов с ХСН или после инфаркта миокарда, в сравнении с 3,5% группы плацебо.

Таким образом, нельзя сбрасывать со счетов ААП IC 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, использованных в исследованиях *CAST*. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон (Пропанорма®) оказывает существенное влияние на активность β-адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов [5]. Иными словами, пропafenон (Пропанорма®), будучи ААП IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т. е. частично является β-адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропafenона (Пропанорма®) с целью разработки тактики и стратегии ведения больных с ФП на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, часто сочетающихся с заболеваниями щитовидной железы, хронической обструктивной болезнью легких, при отсутствии постинфарктной кардиопатии, у которых применение амиодарона и β-адреноблокаторов ограничено, противопоказано или не было эффективным.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП.

Материал исследования

Проводимое и продолжающееся исследование (ПРОСТОР) является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных групп (пропafenон и амиодарон). Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия пациента” на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения и не иметь критериев исключения.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в любом возрасте, страдающие эссенциальной артериальной гипертонией I-III степени и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильным I-III ФК стенокардии.
- Наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе с частотой возникновения рецидивов аритмии не реже одного раза в течение 3-х месяцев (2С класс пароксизмальной ФП, Levy, 2000 г.).
- Длительность аритмического анамнеза пароксизмальной и/или персистирующей ФП не менее 6 месяцев.
- Сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ≥50%).

- Постоянный прием лекарственных препаратов (из любых групп антигипертензивных средств), применяемых при лечении АГ, ИБС и ХСН (целевые уровни САД и ДАД и стабилизация или снижение ФК ИБС и ХСН) перед назначением ААП.

- Пациенты с заболеваниями щитовидной железы, периферических сосудов, ХОБЛ, сахарным диабетом могли участвовать в исследовании только в группе Пропанорма®.

- Подписанная форма "Добровольного информированного согласия пациента" на участие в исследовании.

Пациенты не включались либо досрочно исключались из исследования при наличии или возникновении любого из перечисленных критериев исключения.

Критерии исключения:

- Наличие острого коронарного синдрома, перенесенного инфаркта миокарда.

- ХСН IV-го функционального класса по NYHA (ФВ < 50%).

- Заболевания (кроме АГ и ИБС) самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий (ревматизм, кардиомиопатии и др.) за исключением ХСН.

- Наличие либо возникновение сопутствующих заболеваний, способных повлиять на результаты исследования.

- Вторичная (симптоматическая) АГ.

- Пороки сердца.

- Нарушения проводимости или брадикардия (< 50 ударов в минуту во время скрининга, визита 1 или визита 2, ЧСС измеряется по среднему значению частоты пульса на лучевой артерии или по данным записи ЭКГ).

- Трепетание предсердий и другие виды аритмий, исключая пароксизмальную и/или персистирующую ФП, требующие применения ААП.

- Вагус-зависимый тип ФП, диагностированный анамнестически, по данным ХМ ЭКГ и оценки ВРС (показатель LF/HF < 1,5).

- Проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП.

- Пациенты с клинически значимыми нарушениями лабораторных показателей во время скрининга.

- Заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®).

- Алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию.

- Пациентки, способные к деторождению, не должны быть беременны или кормить грудью. Пациентки, способные к деторождению, должны использовать адекватные методы контрацепции.

- Отказ пациента участвовать либо продолжить участие в исследовании.

Первичными конечными точками, которые определены в исследовании ПРОСТОР, являются: общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт и мозговой инсульт. Вторичные конечные точки: повторные эпизоды ФП и их количество за определенный промежуток времени, длительность эпизодов ФП, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с нарушением сердечного ритма, либо в результате декомпенсации течения АГ, ИБС или ХСН, изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне лечения, оценка безопасности применения при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нежелательных влияний Пропанорма® и Кордарона®.

Все пациенты, которые по данным анамнеза соответствовали критериям включения/исключения из исследования, получали для ознакомления форму "Добровольного информированного согласия пациента".

На первом визите (скрининг) проводились: 1) беседа о предстоящем исследовании и последующее подписание "Добровольного информированного согласия пациента" на участие в исследовании; 2) сбор анамнеза и демографических данных; 3) измерение АД; 4) запись ЭКГ по стандартной методике, подсчет ЧСС; 5) на основании полученных данных проверялось соответствие критериям включения/исключения для оценки возможного участия пациента в исследовании; 6) проводилась коррекция антигипертензивной терапии и терапии, направленной на стабилизацию ФК ИБС и ХСН; 7) пациентам выдавался дневник самоконтроля АД, ЧСС и проводилось обучение по правилам его заполнения.

Пациентам, которые соответствовали всем критериям включения и исключения, достигли целевого уровня АД и стабилизации ФК ИБС и ХСН (4-6 недель) и желали продолжить участие в исследовании, назначался визит 2 (рандомизация). На этом визите проводились: 1) измерение АД, ЧСС; 2) общеклиническое обследование больных; 3) суточное мониторирование АД, которое могло не выполняться при отсутствии показаний либо технической возможности; 4) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) рандомизация пациентов проводилась на две исследуемые группы путем конвертов: группа 1, принимающая Пропанорм® (450 мг/сут) и группа 2, принимающая Кордарон® (100-400 мг/сут); 7) первый прием исследуемых препаратов; 8) обучение пациентов самостоятельному измерению АД и ЧСС и разъяснение симптомов, сопровождающих пароксизм ФП.

Визит 3 проводился через 1 месяц (±5 дней) с момента назначения ААП. Основной целью визита

являлось выявление возможных нежелательных явлений (НЯ) и коррекция доз применяемых препаратов для лечения АГ, ИБС, ХСН и тахикардии. Во время визита проводились: 1) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности терапии; 2) физикальный осмотр пациента, запись ЭКГ и измерение АД, ЧСС; 3) проверка и анализ данных дневников пациента; 4) регистрация ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) выявление возможных побочных эффектов и НЯ проводимой терапии, наличия либо возникновения критериев исключения из исследования;

Визит 4 проводился через 6 месяцев (± 5 дней) после назначения изучаемых препаратов. На этом визите проводились: 1) общеклиническое обследование больных: физикальными методами (анамнез, осмотр, пальпация, аускультация), общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки*; 2) измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ; 3) СМ АД*; 4) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 5) ЭхоКГ; 6) заполнение опросников КЖ пациента*; 7) проверка и анализ данных дневников пациента; 8) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности проводимой терапии; 9) выявление возможных НЯ и побочных явлений проводимого лечения; 10) корректировалась последующая антиаритмическая и антигипертензивная терапия.

Визит 5 проводился через 12 месяцев (± 5 дней) на фоне медикаментозной терапии АГ, ИБС, ХСН и лечения ААП. На визите осуществляли: 1) измерение АД, ЧСС и запись ЭКГ; 2) СМ АД*; 3) ХМ ЭКГ и оценка ВРС*; 4) ЭхоКГ; 5) заполнение опросников КЖ пациента*; 6) проверка и анализ данных дневников пациента; 7) оценка приверженности (комплаенса) и эффективности проводимой терапии; 8) выявление возможных НЯ и побочных явлений проводимого лечения; 9) корректировалась последующая антиаритмическая и антигипертензивная терапия.

В случае необходимости (развития НЯ, побочных действий лекарственных препаратов или желания самого пациента) проводились дополнительные визиты, которые включали все необходимые вышеперечисленные процедуры, и период наблюдения за состоянием здоровья пациентов в этих случаях мог продолжаться до 6 месяцев с момента завершения их участия в исследовании.

Методы обследования

Все проводимые обследования пациентов были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г).

На каждом визите проводилось измерение АД методом Короткова, среднее АД рассчитывалось по формуле Хикэма [29]:

$$\text{АД ср.} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$$

Запись ЭКГ по стандартной методике на 6-канальных электрокардиографах проводилась всем пациентам при включении в исследование, в динамике ААТ и на каждом визите. Оценивались нарушения внутри- и межпредсердного проведения на синусовом ритме, признаки нарушения процессов реполяризации и гипертрофии миокарда левого желудочка. Абсолютный интервал QT измерялся вручную во II стандартном отведении по критериям Lepeshkin [20]. Вычислялись значения скорректированного QT (QTc) по формуле:

$$\text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

В формуле QTc использовался средний для участка записи интервал RR и следующий за ним интервал QT.

Пациентам было рекомендовано ежедневно проводить измерение ЧСС на лучевой артерии в течение 1-й минуты и вносить полученные данные в "Дневник пациента".

Всем пациентам до назначения ААП для определения исходного типа ФП на первом визите проводилось ХМ ЭКГ с помощью различных систем, а в последующем через 6 и 12 месяцев, где оценивали характер изменений ЧСС, количество эпизодов ФП, в том числе асимптомных, суммарную продолжительность приступов ФП, если таковые возникали, общее количество суправентрикулярных (СЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), число парных форм и пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) за 24 часа.

ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах была проведена всем больным, включенным в исследование, на 2, 3, 4 и 5 визитах. При этом определялись размеры камер сердца, оценивалось состояние клапанного аппарата, внутрисердечных структур, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, сократительной способности миокарда, а также наличие тромбов в полостях сердца. Диастолическая дисфункция оценивалась на основании ультразвуковых диагностических нормативов, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов (2006), где выделялось три типа наполнения ЛЖ: 1) с замедленной релаксацией (незначительный); 2) псевдонормальный (умеренный); 3) рестриктивный (тяжелый).

При сомнительном диагнозе ИБС последующее подтверждение такового, являющегося возможным критерием включения в исследование, проводилось, главным образом, путем использования дополнительных исследований: ЭхоКГ, нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест, чреспищеводная стимуляция).

При подозрении на дисфункцию щитовидной железы осуществляли ультразвуковое исследование и определение уровня гормонов (ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, Т3, Т4).

Определялись показатели КЖ при включении в исследование и завершении исследования. Для оценки КЖ каждого больного использовали неспецифический опросник MOS "Health Status Survey SF-36". Перевод на русский язык опросника SF-36 был выполнен "Институтом клинико-фармакологических исследований" (Санкт-Петербург). Используемая форма опросника SF-36 включала 11 вопросов, результаты были представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам.

Пациентам выдавался дневник самоконтроля, который необходимо было вести ежедневно во время исследования. В дневник пациенты вносили показатели АД, ЧСС и регистрировали возникновение симптомов, сопровождающих пароксизмы ФП, включая подсчет ЧЖС во время тахикардии и ее длительность, количество эпизодов стенокардии. Также пациентов с целью последующей оценки комплаенса просили ежедневно отмечать прием препарата. На каждом визите дневник пациента проверялся и на основании полученных данных производилось титрование доз исследуемых препаратов и сопутствующей терапии.

Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента рассматривалось как нежелательное явление (НЯ). Если НЯ было связано с исследуемым препаратом, то оно рассматривалось как побочный эффект терапии. В случае развития серьезных побочных эффектов, которые не контролировались титрацией дозы препаратов либо могли нанести вред здоровью исследуемого, пациент исключался из исследования. Наблюдение за состоянием здоровья больного в случаях развития НЯ и побочных эффектов продлевалось до 6 месяцев с момента рандомизации либо до разрешения состояния.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере PC Pentium III-700 с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$) и парного теста Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$. Для оценки статистических различий изменений основных характеристик внутри групп и между группами использовали непараметрический Wilcoxon-Mann-Whitney U-тест.

Клиническая характеристика больных

Согласно целям и задачам работы в начале исследования было рандомизировано 137 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. В статистический анализ не были включены 27 пациентов, прекративших досрочно участие в исследовании. Из них 3 человека принимали препараты нерегулярно либо отзывали свое согласие на дальнейшее

участие в исследовании. 24 пациентам был отменен Кордарон® в связи с возникновением у них нежелательных и побочных явлений, о чем будет сказано ниже. Успешно завершили участие в исследовании 110 пациентов, из них 60 мужчин и 50 женщин в возрасте от 34 до 66 лет. АГ, ИБС и ХСН были диагностированы согласно Российским национальным рекомендациям последнего пересмотра (2009), и рандомизация проводилась на две исследуемые группы в зависимости от используемого антиаритмического препарата путем конвертов. В первую группу включили 59 пациентов, принимающих, помимо лекарственных средств по поводу АГ, ИБС и ХСН, антиаритмический препарат IC класса Пропанорм® (450 мг/сут). Вторая группа представлена 51 пациентом, которым был назначен Кордарон® в поддерживающей дозе 100-400 мг/сут. Насыщение последним проводилось по стандартной схеме: 1,2 г препарата (6 таблеток) в течение 8 дней. В ходе повышения дозы препарата проводился ЭКГ-контроль с оценкой изменения интервала QT, QTc (корригированного), при увеличении которого на 10-15% переходили к назначению поддерживающей дозы препарата. Дозы ААП, назначенных в обеих группах, зависели от исходной ЧСС и величины удлинения интервала QT и QTc. При назначении Кордарона® стремились к достижению минимально эффективных доз препарата. Допустимым, но требующим коррекции назначенной дозы амиодарона, считали увеличение интервала QTc не более 450 мс или не более чем на 25% первоначальной величины. К 6 месяцу терапии 49 пациентов (96,1%) принимали 100-200 мг в сутки амиодарона, двум (3,9%) потребовалось увеличение поддерживающей дозы препарата до 400 мг один раз в день.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл.1.

Как видно из табл.1, все группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, наличию пароксизмальной и/или персистирующей форм ФП, степени АГ, ФК ИБС и ХСН. У всех пациентов имела место АГ, причем I степени у 6 пациентов из 110, что составило 5,5%, II степени — у 92 (83,6%), III степени — у 12 пациентов, что составило 10,9%. Количество больных, имеющих АГ I, II и III степени, в исследуемых группах практически не различалось. Длительность гипертонического анамнеза в I группе больных составила, в среднем, $6,4 \pm 2,1$, во II — $6,6 \pm 3,1$ года. Клинические проявления ИБС в виде стабильной стенокардии имели 102 пациента из 110 (92,7%), из них I ФК — 28 больных (25,5%): 15 пациентов в группе I (25,4%) и 13 (25,5%) — в группе II; II ФК имел место у 61 больного, что составило 55,5%: у 33 пациентов группы I (55,9%) и у 28 (54,9%) группы II; III ФК был определен у 13 (11,8%): в I-й группе — у 7 (11,9%) и во II-й — у 6 (11,8%). Длительность клинических проявлений ИБС в I-й и II-й группах составила $4,1 \pm 0,72$ и $3,9 \pm 0,67$ года

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Исходные данные	1 группа (n=59)	2 группа (n=51)	p*
Возраст, годы*	54,4±1,8	55,8±3,3	p=0,93
Мужчины	32 (54,2%)	28 (54,9%)	p=0,75
Женщины	27 (45,8%)	23 (45,1%)	p=0,87
I степень АГ (n=6)	3 (5,1%)	3 (5,9%)	p=0,94
Уровень САД, ДАД (мм рт.ст.)	152,5±2,02 94,4±2,1	154,1±1,81 96,7±2,6	p=0,92 p=0,78
II степень (n=92)	49 (83,0%)	43 (84,3%)	p=0,72
Уровень САД, мм рт.ст. ДАД (мм рт.ст.)	171,8±0,89 102,3±1,38	173,2±0,78 106,4±2,8	p=0,95 p=0,87
III степень (n=12)	7 (11,9%)	5 (9,8%)	p=0,67
Уровень САД, ДАД (мм рт.ст.)	196,5±12,5 114,1±5,6	197,8±9,5 116,5±7,4	p=0,95 p=0,97
ХСН I ФК (НУНА) (n=9)	5 (8,5%)	4 (7,8%)	p=0,67
ХСН II ФК (НУНА) (n=85)	46 (77,9%)	39 (76,5%)	p=0,55
ХСН III ФК (НУНА) (n=16)	8 (13,6%)	8 (15,7%)	p=0,8
ИБС I ФК (n=28)	15 (25,4%)	13 (25,5%)	p=0,54
ИБС II ФК (n=61)	33 (55,9%)	28 (54,9%)	p=0,76
ИБС III ФК (n=13)	7 (11,9%)	6 (11,8%)	p=0,92
Пароксизмальная ФП	42 (71,2%)	37 (72,5%)	p=0,73
Персистирующая ФП	17 (29,8%)	14 (27,5%)	p=0,69

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

соответственно. Таким образом, по ФК стенокардии, по длительности ишемического анамнеза исследуемые группы не различались.

Пароксизмальную форму ФП имело одинаковое количество пациентов 1-й и 2-й групп (71,2% и 72,5% соответственно) и аритмический анамнез составил 5,3±2,2 и 5,1±4,2 года соответственно. У 58 пациентов из 110 (52,7%) пароксизмы аритмии сопровождались выраженной клинической симптоматикой, наблюдались в течение последних 3-х месяцев до включения в исследование и могли быть отнесены к 2С группе по классификации ФП S.Levy (2000) [21]. До включения в исследование пациенты не получали постоянную ААТ, кроме небольших доз β-адреноблокаторов, применяемых в качестве базовой терапии АГ, ИБС и ХСН.

Признаки сердечной недостаточности (по НУНА) имели все пациенты (100%), из них 9 пациентов I ФК, что составило 8,2%, 85 пациентов – II ФК (77,3%) и 16 пациентов – III ФК (14,5%). По наличию того или иного ФК ХСН группы были сопоставимы (табл.1).

В табл. 2 представлены жалобы пациентов, связанные с клиническим течением основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнениями, в том числе ФП.

При анализе основных жалоб пациентов обращает на себя внимание наличие одышки при физической

нагрузке и, особенно, в покое у пациентов обеих групп (13,6% и 11,8% соответственно). При физической нагрузке описывали одышку 34 пациента (57,6%) 1-й группы, 29 пациентов (56,9%) 2-й группы. Жалобы на общую слабость во время тахикардии предъявляли 45 пациентов (76,3%) 1-й и 34 пациента (66,7%) 2-й группы. Приступы стенокардии во время эпизода ФП описывали 24 пациента (40,7%) 1-й и 21 пациент (42,2%) 2-й группы. Отеки нижних конечностей как проявления ХСН наблюдались у 21 пациента 1-й (35,6%) и у 16 (31,4%) пациентов 2-й группы. Отмечено значительное число жалоб на головные боли.

Таблица 2

Основные жалобы обследуемых пациентов

Основные жалобы	1 группа (n=59)	2 группа (n=51)
Неравномерное сердцебиение	56 (94,9%)	49 (96%)
Замирание сердца	39 (66,1%)	40 (78,4%)
Одышка при физической нагрузке	34 (57,6%)	29 (56,9%)
Одышка в покое	8 (13,6%)	6 (11,8%)
Общая слабость во время ФП	45 (76,3%)	34 (66,7%)
Боли в прекардиальной области при ФП	24 (40,7%)	21 (41,2%)
Отеки нижних конечностей	21 (35,6%)	16 (31,4%)
Головные боли	29 (49,2%)	30 (58,8%)
Головокружение во время ФП	25 (42,4%)	20 (39,2%)

Таблица 3

Базисная терапия, используемая у пациентов, включенных в исследование

Препараты	1 группа (n=59)	2 группа (n=51)
Ацетилсалициловая кислота	25 (42,4%)	24 (47%)
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	32 (54,2%)	28 (54,9%)
Тиазидоподобные диуретики	58 (98,3%)	48 (94%)
иАПФ	48 (81,4%)	44 (86%)
БРА	11 (18,6%)	7 (13,7%)
БАБ	54 (91,5%)	47 (92%)
Антагонисты кальция	15 (25,4%)	16 (31,4%)
Антагонисты альдостерона	23 (39%)	17 (33,3%)
Петлевые диуретики	21 (35,6%)	16 (31,4%)
Статины	13 (22%)	9 (17,6%)

Причинами головных болей у 51,8% больных были подъемы САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Головокружения имели место у 45 пациентов (40,9%), причем клиника совпадала с пароксизмом ФП.

Медикаментозное лечение АГ, ИБС и клинических проявлений ХСН проводилось согласно рекомендациям ВНОК и заключалось в назначении основных групп препаратов: дезагрегантов, тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов кальция, антагонистов альдостерона и, по показаниям, петлевых диуретиков, статинов и сердечных гликозидов, что представлено в табл. 3.

Доза β -адреноблокатора титровалась в зависимости от показателей АД и ЧСС. Терапия при включении пациентов в исследование была скорректирована с целью достижения максимального гипотензивного эффекта согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, стабилизации ФК стенокардии и ХСН.

Диагноз ХОБЛ у 4 (3,6%) из 110 больных был выставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных функции внешнего дыхания, стадия определялась согласно классификации GOLD; 5 пациентов 1-й группы (8,5%) страдали хроническим аутоиммунным тиреоидитом и получали L-тироксин. Сахарный диабет 2-го типа имели 10 пациентов 1-й и 6 пациентов 2-й группы (16,9% и 11,8% соответственно).

Результаты исследования

Базовая терапия АГ, ИБС и ХСН была представлена у всех пациентов, что было обязательным условием включения в исследование. В обеих группах по первичным конечным точкам не было зафиксировано смертельных исходов, а также нефатальных инфарктов и инсультов.

Исходная степень гипертензии и среднее АД до момента рандомизации было сопоставимо в исследу-

емых группах (табл. 1). У пациентов 1-й исследуемой группы на момент включения в исследование АД_{ср} было равно $146,5 \pm 2,02$ мм рт.ст., САД составляло $167,3 \pm 5,0$ мм рт.ст. и ДАД – $97,3 \pm 2,2$ мм рт.ст. На фоне проводимой терапии через 4–6 недель удалось добиться целевых значений АД у 40 из 59 пациентов (67,8%), у 19 пациентов (32,2%) была отмечена положительная динамика в снижении уровней САД и ДАД. Через 6 месяцев САД снизилось на 20,8 мм рт.ст. (12,4%), ДАД – на 11,2 мм рт.ст. (11,5%); через 12 месяцев – на 21,1 мм рт.ст. (12,6%) и на 12,7 мм рт.ст. (13,1%) соответственно.

У пациентов 2-й исследуемой группы было зафиксировано АД_{ср}, равное $145,3 \pm 1,6$ мм рт.ст., САД составляло $165,1 \pm 4,4$ мм рт.ст. и ДАД $92,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. Целевой уровень АД через 4–6 недель терапии был достигнут у 34 из 51 пациента 2-й группы (66,7%), у 17 пациентов (33,3%) была отмечена положительная динамика по течению АГ. Через 6 месяцев терапии САД снизилось на 20,4 мм рт.ст. (12,4%) и ДАД – на 11,8 мм рт.ст. (12,8%); через 12 месяцев – на 21,6 мм рт.ст. (13,1%) и на 11,9 мм рт.ст. (12,9%) соответственно.

Важно отметить, что гипотензивный эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев наблюдения и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 пациентов 1-й (64,4%) и 32 пациента (62,7%) 2-й группы. Неэффективной антигипертензивная терапия была признана у 7 пациентов (11,9%) 1-й группы, что существенно не отличалось от 2-й группы (6 пациентов, 11,8%; $p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют положительный эффект проводимой терапии в наблюдающихся группах пациентов как по уровню САД, так и ДАД, что является важным фактором предотвращения развития гипертрофии ЛЖ, ремоделирования камер сердца и осложнений АГ, поскольку ремоделирование сердца – один из этапов формирования и прогрессирования дисфункции ЛЖ с развитием ХСН [19,33].

На фоне проводимой терапии отмечена и положительная динамика клинического течения ИБС, поскольку у 4 из 7 (57,1%) пациентов 1-й группы и у 4 из 6 (66,7%) 2-й III ФК стенокардии уменьшился до II, увеличилось количество пациентов с I ФК (37 пациентов – 62,7% и 33 пациента – 64,7% соответственно) за счет снижения ФК со II на I. Уменьшение ФК сердечной недостаточности на одну градацию отмечено через 6 месяцев лечения у 65 пациентов (59,1%): у 4 больных с III ФК 1-й группы (25%) и у 5 (31,3%) 2-й группы до II ФК; у 33 пациентов со II ФК в 1-й группе (38,8%) и у 29 во 2-й (34,1%) – до I ФК. К 12 месяцу терапии I ФК ХСН имели уже 39 пациентов 1-й (66,1%) и 37- 2-й группы (72,5%), II ФК – 17 (28,8%) и 12 (23,5%) соответственно, III ФК остался прежним у трех пациентов 1-й (5,1%) и у

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в группе Пропанорма® (M±m)

Показатели	1 группа (n=59)				
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КДР, мм	53,2±0,98	53,3±0,91	52,9±0,89	52,1±1,06*	52,2±0,63*
КСР, мм	34,5±0,98	34,0±0,87	34,0±0,18	33,9±1,68*	33,2±0,55*
ФВ, %	52,3±1,9	53,5±1,88	52,6±1,3	52,4±2,06	52,96±0,85
МЖП, мм	13,0±0,27	11,6±0,34*	11,3±0,13**	11,7±0,33***	11,2±0,17***
ЗСЛЖ, мм	11,3±0,22	10,9±0,30*	10,6±0,14*	10,9±0,29*	10,6±0,28*
ММЛЖ, г	342,2±14,2	342,3±16,1	338,3±12,1	318,3±15,1***	315,2±16,2***
Размер ЛП, мм	41,2±1,09	41,2±1,03	41,4±1,12	40,8±1,02*	40,3±0,64*
Е/А	0,91±0,02	0,88±0,01*	0,89±0,04*	0,82±0,01**	0,82±0,02**
ВИР, мс	103,2±1,21	103,1±1,06	98,1±1,13*	102,1±1,03	101,4±0,97
ФПН, %	24,5±0,23	24,1±0,30	25,1±0,41*	26,1±0,03**	26,2±0,12**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными значениями.

двух – 2-й группы (3,9%), но отмечалось клиническое улучшение симптоматики в пределах этого же ФК ХСН. Число госпитализаций по поводу ухудшения течения АГ, ИБС и/или декомпенсации ХСН снизилось в 1-й группе на 72,9%, во 2-й – на 74,5%.

Таким образом, на основании результатов проведенного нами исследования, можно с уверенностью констатировать, что проводимая терапия АГ, ИБС и ХСН у больных с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП позволяет более эффективно контролировать АД, способствует стабилизации течения основного заболевания и уменьшает ФК стенокардии и ХСН.

Исходно диастолическая дисфункция ЛЖ (с замедленной релаксацией) выявлена у 49 пациентов 1-й группы (83,1%) и у 41 – 2-й группы (80,4%), что выражалось в увеличении времени изоволюмического расслабления (ВИР>100 мс), замедлении заполнения ЛЖ в раннюю диастолу (Е/А<1,0) при сохраненной систолической функции (ФВ≥50%). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции имел место у 6 больных (10,2%) 1-й и у 8 (15,7%) – 2-й группы (в среднем ВИР составило 82,3±1,89 мс, Е/А – 1,06±0,04). Рестриктивный тип диастолической дисфункции выявлен у 4 больных (6,7%) 1-й группы и у двух (3,9%) – 2-й группы (средняя величина ВИР составила 68,2±1,45 мс, Е/А – 2,06±0,18).

ЭхоКГ- метод позволил классифицировать архитектуру ЛЖ у пациентов на базе таких показателей, как ММЛЖ и относительная толщина стенки ЛЖ. Индекс относительной толщины стенки ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при гипертрофии и определяется отношением толщины стенки ЛЖ к поперечному диаметру его полости в конце диастолы. Концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ) выявлена у 90 из 110 пациентов, что составило 81,8%. Эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы

при нормальной относительной толщине) имела место у 15 больных (13,6%). Концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки) отмечено у 5 больных (4,6%). У 98 пациентов (89,1%) отмечалось увеличение ЛП более 40 мм, что, по данным научной литературы, является предиктором развития не только ФП, но и инсульта, и смерти [9].

За период наблюдения в группе Пропанорма® не было отмечено отрицательного влияния препарата на показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, что представлено в табл. 4.

Отмечено, что на фоне проводимой терапии через 1 месяц отмечалась тенденция к уменьшению КДР (p=0,11), КСР (p=0,87), а к 12 месяцу эти показатели достоверно снизились (p=0,05 и p=0,049 соответственно). К 6 месяцу ФВ практически не изменилась (p=0,075), уменьшилась толщина МЖП (p=0,0000 и p=0,001 соответственно), и ЗСЛЖ (p=0,034 и p=0,027), а также ММЛЖ (p=0,0023), переднезадний размер левого предсердия к 6 (p=0,02) и 12 месяцу (p=0,016), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ (p<0,05), увеличилась фракция предсердного наполнения (p=0,001 и p=0,0012 соответственно).

Таким образом, добавление к проводимой базовой терапии АГ, ИБС и ХСН антиаритмика IC класса Пропанорма®, сопровождается процессами обратного ремоделирования камер сердца и приводит к регрессу гипертрофии ЛЖ без ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ. Проводимая терапия также способствовала достоверному уменьшению полости ЛП (p<0,05), исходный размер которого был увеличен у большинства обследованных больных. Поскольку данные научной литературы свидетельствуют, что дилатация ЛП у больных гипертонической болезнью предшествует развитию гипертрофии ЛЖ и является предиктором ФП, поэтому уменьше-

Таблица 5

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в группе Кордарона® (M±m)

Показатели	2 группа (n=51)				
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КДР, мм	52,5±1,9	52,6±1,7	52,1±0,89	53,0±1,2	51,0±0,82*
КСР, мм	34,7±1,98	34,4±1,6	34,0±1,82	34,3±1,68	33,1±0,91*
ФВ, %	51,0±2,23	51,2±2,2	51,6±1,3	51,8±4,6*	51,6±1,8
МЖП, мм	12,8±0,46	12,6±0,40	12,3±0,14	12,5±0,34	12,7±0,21
ЗСЛЖ, мм	11,7±0,55	11,8±0,53	11,6±0,22	11,8±0,50	10,5±0,80*
ММЛЖ, г	341,3±16,1	341,4±14,2	329,1±16,3	320,1±15,2**	317,3±15,2***
Размер ЛП, мм	42,6±1,55	42,9±1,44	41,4±1,14	41,6±1,11*	41,4±0,25*
Е/А	0,92±0,03	0,90±0,01	0,89±0,02*	0,81±0,02**	0,81±0,01**
ВИР, мсек	102,3±1,18	103,2±1,12	99,1±1,21*	100,1±1,13*	99,4±0,98**
ФПН, %	24,1±0,22	24,2±0,31	24,8±0,14	26,3±0,18**	26,4±0,16**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными значениями.

ние размера ЛП у пациентов, принимающих Пропанорм® (p<0,05) в сочетании с терапией основных заболеваний, можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический момент в профилактике рецидивирования тахикардии.

В табл.5 представлены показатели гемодинамики у пациентов, принимающих в качестве антиаритмических препаратов амиодарон.

Подобные закономерности в показателях гемодинамики были выявлены и во 2-й группе: к 12-му месяцу терапии отмечено достоверное уменьшение КДР (p=0,016), КСР (p=0,028), толщины ЗСЛЖ (p=0,023) ММЛЖ (p=0,00017), переднезаднего размера ЛП (p=0,033), улучшение показателей диастолической функции (p<0,05), в частности, увеличение ФПН (p=0,0034). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции, который имели 6 больных 1-й

и 8 – 2-й группы, трансформировался в незначительный, а рестриктивный (6 пациентов) – в псевдонормальный, что говорит о положительном влиянии медикаментозной терапии на процессы релаксации ЛЖ и его растяжимости.

Далее приведены результаты сравнительного изучения антиаритмической эффективности Пропанорма® и Кордарона® на фоне базовой терапии АГ, ИБС и ХСН у больных с частыми пароксизмами ФП. У всех пациентов до включения в исследование рецидивы аритмии возникали чаще одного раза каждые 3 месяца и протекали с выраженными клиническими проявлениями, что, как было сказано выше, позволило их отнести ко 2С группе пароксизмальной ФП по классификации S.Levy [21]. Данной категории пациентов, согласно рекомендациям, был показан подбор ААП для профилактики пароксизмов арит-

Таблица 6

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих Пропанорм® (M±m)

Показатель	1 группа (n=59)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
Общее кол-во СЭ	694,1±457,6	342,2±126,7*	366,2±101,3*
Кол-во парных СЭ	18,8±18,0	11,2±4,54*	5,23±1,19**
Кол-во эпизодов ФП	1,04±0,48	0,49±0,02**	0,55±0,14**
Суммарная длительность ФП, мин	277,2±34,7	108,5±15,2**	67,6±8,13***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	123,5±15,2	98,4±15,2**	75,6±25,2**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,03±0,32	1,46±0,12*	1,49±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	515,6±453,7	345,1±102,4*	356,6±121,7*
Кол-во парных ЖЭ	2,1±1,3	1,3±0,25*	1,4±0,16*
Кол-во пароксизмов ЖТ	0	0	0
Длительность САП, мсек	1615,3±110,2	1812,2±122,1	1766,4±98,3
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,2±1,1	0,56±0,01***	0,43±0,13***
Длительность ФП, мин (дневник)	376,2±26,1	107,2±28,3**	112,3±21,8**
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	144,8±23,4	88,2±22,2***	82,4±12,7***
Медикаментозное восстановление синусового ритма (дневник), %	21 (35,6%)	8 (13,6%)	17 (28,8%)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	5 (8,5%)	17 (89,5%)	24 (85,7%)
Общая эффективность ААТ, %	-	40 (67,8%)	32 (54,2%)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 7

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих Кордарон®

Показатель	2 группа (n=51)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
Общее кол-во СЭ	401,5±174,9	315,3±127,2*	272,7±124,4*
Кол-во парных СЭ	114,5±121,5	65,5±34,2**	62,8±23,6**
Кол-во эпизодов ФП	1,02±0,85	0,51±0,04**	0,59±0,01**
Суммарная длительность ФП, мин	94,6±81,9	88,5±29,2*	84,3±26,4*
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	131,3±17,4	102,5±21,4*	78,1±19,4**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,05±0,41	1,32±0,76*	1,66±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	593,3±493,1	126,4±85,3***	131,7±78,8***
Кол-во парных ЖЭ	23,0±8,2	1,03±0,12***	0,96±0,14***
Кол-во пароксизмов ЖТ	0	0	0
Длительность САП, мсек	1620,4±107,2	1844,2±112,4	1913,3±95,2
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,0±1,3	0,57±0,03***	0,58±0,11***
Длительность ФП, мин (дневник)	334,1±28,2	194,3,1±29,1**	94,5±18,3***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	138,3±26,4	101,5±28,1**	111,4±13,6**
Медикаментозное восстановление синусового ритма (дневник), %	20 (39,2%)	2 (10,5%)	6 (25%)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	3 (5,9%)	16 (84,2%)	19 (79,2%)
Общая эффективность ААТ, %		62,7%	52,9%

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

мии, памятуя о том, что лица, включенные в исследование, имели признаки ХСН.

При оценке результатов исследования было установлено, что Пропанорм® через 6 месяцев терапии был высокоэффективен у 40 пациентов, что составило 67,4%, через 12 месяцев – у 32 больных (54,2%). За период наблюдения у этих пациентов не регистрировались симптомы, которые сопровождали приступы аритмии до включения в исследование. Также у них не наблюдалось документированных эпизодов ФП по ЭКГ и ХМ ЭКГ и дневникам самоконтроля в течение 12 месяцев приема препарата.

Несмотря на то, что рецидивы тахикардии продолжали возникать у 19 пациентов (32,2%) через 6 месяцев и у 27 (45,8%) через 12 месяцев, 17 (89,5%) и 24 (88,9%) из них, соответственно, отметили снижение частоты, длительности и клинической выраженности симптомов во время эпизодов ФП. По дневникам самоконтроля и интервьюирования этих больных количество эпизодов ФП снизилось с $3,2 \pm 1,1$ рецидивов в месяц до $0,56 \pm 0,01$ к 6-му и до $0,43 \pm 0,13$ к 12 месяцу терапии ($p = 0,00016$). Спонтанное прекращение фибрилляции в течение $2,1 \pm 0,25$ часов через 6 месяцев отметил 51 больной (86,4%), через 12 месяцев – 42 пациента (71,2%), тогда как в 13,6% и 28,8% случаях потребовалось медикаментозное восстановление синусового ритма. Таким образом, через 6 месяцев отмечено уменьшение количества больных на 61,8%, которым применялись ААП с целью купирования эпизода ФП, однако через 12 месяцев лечения это количество снизилось до 19,1%.

При анализе результатов ХМ ЭКГ отмечено снижение общего количества СЭ через 6 ($p = 0,014$) и 12

месяцев ($p = 0,026$) терапии, уменьшение парных форм ($p = 0,034$), количества эпизодов ФП с $1,04 \pm 0,48$ до $0,49 \pm 0,02$ и $0,55 \pm 0,14$ соответственно ($p = 0,0018$), а также суммарной длительности пароксизмов ($p = 0,0012$; $p = 0,0000$) и ЧЖС во время приступа ($p = 0,001$; $p = 0,0071$). Однако имело место увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 29,5% и 30,9% соответственно.

Как известно, ЧЖС во время тахикардии косвенно отражает клиническую выраженность пароксизма ФП и позволяет более объективно оценить симптоматику при данном виде тахикардии [26]. У пациентов 1-й группы исходно ЧЖС во время приступов аритмии составляла $144,8 \pm 23,4$ уд/мин, а через 6 и 12 месяцев проводимой терапии снизилась до $88,2 \pm 22,2$ ($p = 0,00015$) и $82,4 \pm 12,7$ ($p = 0,00014$) соответственно. Какой-либо положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлений тахикардии не отметили 7 пациентов (11,9%), что было классифицировано как "неэффективная ААТ".

Проведен анализ эффективности Пропанорма® у 10 пациентов, которые не принимали β-адреноблокаторы, так как последние были отменены в связи с развившейся брадикардией (ЧСС < 50 в 1 мин). Хотя группа и небольшая, но эффективность в ней составила 80%, что еще раз указывает на то, что Пропанорм®, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, частично проявляет и β-адреноблокирующее действие.

По результатам ХМ ЭКГ и анализу дневников самоконтроля, Кордарон® оказался эффективным через 6 месяцев терапии у 32 пациентов, что составило 62,7%, а через 12 месяцев – у 27 (52,9%), что представлено в табл. 7.

Таблица 8

**Причины досрочного выбывания пациентов
из исследования (количество пациентов)**

Основная причина	Группа Пропаганда [®]	Группа Кордарона [®]
Отзыв “Добровольного информированного согласия”	1	0
Низкий комплаенс	1	1
Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз	0	3
Амиодарон-ассоциированный гипертиреоз	0	2
Повышение уровня печеночных трансаминаз	0	3
Фотодерматоз	0	5
Удлинение интервала QT	0	11
В целом по группе	2	25

Пароксизмы ФП сохранялись у 19 пациентов (32,2%) через 6 месяцев и у 24 (47,1%) через 12 месяцев. Отметили субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП 16 пациентов из 19 (84,2%) через 6 месяцев и 19 (79,2%) из 24 через 12 месяцев терапии. “Неэффективная ААТ” к 12 месяцу имела место у 5 пациентов (20,8%). В целом при низкой эффективности применения Кордарона[®] (по дневникам) количество эпизодов ФП снизилось с $3,0 \pm 1,3$ рецидивов в месяц до $0,57 \pm 0,03$ к 6 ($p=0,00017$) и до $0,58 \pm 0,11$ к 12 месяцу терапии ($p=0,00021$). Отмечено изменение ЧЖС во время приступов аритмии, которая исходно (по ХМ ЭКГ) составляла $131,3 \pm 17,4$ уд/мин, а через 6 и 12 месяцев проводимой терапии снизилась до $102,5 \pm 21,4$ ($p=0,026$) и $78,1 \pm 19,4$ ($p=0,0042$) соответственно. Подобная закономерность по снижению ЧЖС во время тахикардии отмечена и самими больными ($p=0,0012$). Однако между подгруппами пациентов с низко- или неэффективной терапией ЧЖС в целом не различалась и составила $148,3 \pm 23,2$ и $138,2 \pm 27,1$ уд/мин соответственно ($p>0,05$). Достоверно, как по результатам ХМ ЭКГ ($p<0,05$), так и дневникам самоконтроля ($p<0,05$), отмечалось снижение длительности эпизодов ФП и ЧЖС во время тахикардии ($p<0,05$).

При анализе результатов ХМ ЭКГ отмечено снижение общего количества СЭ через 6 ($p=0,015$) и 12 месяцев ($p=0,012$) терапии, уменьшение парных форм ($p=0,0063$), увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 25,7% и 58,1% соответственно. Следует отметить, что при использовании Кордарона[®] в большей степени происходило подавление желудочковой эктопической активности, что выражалось в различии доверительных коэффициентов между группами ($p=0,047$; $p=0,054$ соответственно), рассчитанных на основании количественных данных, т. е. суточного числа экстрасистол.

Спонтанное восстановление синусового ритма в течение $1,8 \pm 0,28$ часов через 6 месяцев отметили 17

из 19 больных (89,5%), через 12 месяцев – 18 из 24 пациентов (75%), тогда как в 10,5% и 25% случаев потребовалось медикаментозное восстановление синусового ритма. Через 6 месяцев терапии отмечено уменьшение количества больных, которым применялись ААП с целью купирования эпизода ФП на 73,2%, однако через 12 месяцев лечения это количество снизилось до 36,2%.

Таким образом, оба антиаритмика показали высокую эффективность в отношении предупреждения ФП в течение 12 месяцев терапии, однако мы понимаем, что данный вид аритмии обусловлен основным заболеванием, и поэтому во многих случаях эти эпизоды могут сохраняться даже после оптимизации лечения сердечно-сосудистой патологии.

Одной из основных целей настоящего исследования была не только оценка эффективности, но и безопасности проводимого лечения, выявление возможных связей и путей предотвращения развития побочных эффектов у исследуемых пациентов. Применение ААП всегда сопровождается, пусть даже в самой незначительной степени, риском возникновения этих эффектов и препараты, предназначенные для подавления сердечных аритмий, способны вместо этого ухудшать их течение или приводить к развитию других аритмий, которых у пациента не наблюдалось ранее.

Исходно, как было сказано выше, была проведена рандомизация 137 пациентов, которые начали принимать исследуемые препараты согласно дизайну исследования. В последующем 27 пациентов досрочно прекратили принимать исследуемые препараты и основные причины исключения из исследования представлены в табл. 8.

“Добровольное информированное согласие” было отозвано одним пациентом, основной причиной чего явилось нежелание принимать рекомендованную терапию. У двух причиной явился низкий комплаенс, обусловленный перерывами в приеме, превышающими 7 последовательных дней. Под комплаенсом в данном исследовании понимали приверженность пациентов к лечению. Этот показатель определялся на основе интервьюирования пациентов и данных их дневников, в которых отражались перерывы в приеме исследуемых препаратов. Комплаенс рассчитывался как отношение количества принятого препарата к тому количеству, которое пациент должен был принять, умноженное на 100%. В случаях низкой приверженности к лечению, когда комплаенс был ниже 70%, и/или пациентом допускались перерывы в приеме препаратов более 7-ми последующих дней, пациент мог быть исключен из исследования, либо полученные данные не использовались в статистическом анализе.

Причиной отмены и исключения из исследования у трех больных явился амиодарон-ассоциированный

Таблица 9

Динамика интервала QT в исследуемых группах на фоне приема антиаритмических препаратов (M±m)

Интервал QT	Группа Пропанорма® (n=59)			Группа Кордарона® (n=51)		
	Исходно	6 месяцев	12 месяцев	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
QT, мс	382,1±12,1	369,4±16,3	367,6±15,5	385,2±13,4	423,3±13,3*	433,1±12,4*
QTc, мс	378,3±14,2	362,6±12,4	364,3±11,8	379,3±12,5	417,9±14,3*	421,4±13,2*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

гипотиреоз и у двух — амиодарон-ассоциированный гипертиреоз, что потребовало отмены Кордарона®, а также консультации эндокринолога с коррекцией терапии ассоциированных состояний. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 месяца терапии без развития амиодарон-ассоциированного гепатита, отмечено у трех больных. Фотодерматоз в виде изменения кожи, приобретающей серовато-синеватый характер, а также появление эритемы и отека открытых частей тела после пребывания на солнце, отмечен у 5 больных. Важный момент, по поводу которого 11 пациентов, принимающих Кордарон®, были исключены из исследования — это удлинение интервала QT. Причем у 6 больных отмечено удлинение интервала QT и QTc уже через 1 месяц терапии препаратом (средняя величина составила $476,3 \pm 12,6$ и $468,2 \pm 22,1$ мс соответственно), у остальных пяти пациентов Кордарон® был отменен через 3 месяца лечения (в среднем QT, QTc составили $465,4 \pm 14,6$ и $458,6 \pm 23,1$ мс соответственно). В табл. 9 представлена динамика изменений интервала QT и QTc на фоне проводимой ААТ пациентов, продолживших участие в исследовании.

Еще одним побочным действием явилось развитие брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) у 15 пациентов при приеме Пропанорма® (25,4%) и у 13 (25,5%) — на фоне Кордарона®. Причиной выраженной брадикардии, по нашему мнению, явилось использование исследуемых препаратов в сочетании с β -адреноблокаторами, которые были отменены у 10 пациентов 1-й (16,9%) и у 9 — 2-й группы (17,6%), после чего ЧСС нормализовалась. У остальных 5 больных 1-й (8,5%) и у 4 (7,8%) — 2-й группы доза β -адреноблокаторов была снижена, в результате чего нормализовалась ЧСС, и пациенты продолжили исследование. Возможно, развитие брадикардии было обусловлено индивидуальной реакцией на назначение этих препаратов за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6 [28,38]. Развитие такого побочного эффекта заставило обратить внимание на необходимость совместного назначения ААП и БАБ с осторожностью, начиная с минимальных доз, под обязательным контролем ЧСС для исключения индивидуальной непереносимости совместного назначения этих препаратов. Таким образом, когда возникает необходимость в использовании ААП, идеальный выбор, как таковой, невозможен, и наилучшее реше-

ние — избегать применения любых антиаритмиков. Но если все же без них не обойтись, надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все предосторожности во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится терапия. Основным соображением всегда является равновесие между эффективностью и безопасностью.

Обсуждение

В настоящее время неоспорим тот факт, что в большинстве случаев нарушения сердечного ритма, в том числе ФП, являются осложнением сердечно-сосудистого заболевания, что требует назначения основных групп медикаментозных средств. В частности, эффективный контроль АД, стабилизация функционального класса ИБС и ХСН могут приводить к снижению частоты рецидивирования или даже полному исчезновению этой аритмии, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований [7,8].

Полученный нами высокий антиаритмический эффект Пропанорма® и Кордарона® связан не только с непосредственным действием таковых на аритмию, но и с прямым влиянием препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС и ХСН, на миокард через блокаду РААС и опосредованным воздействием за счет снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Поэтому трудно представить положительный эффект любого назначенного ААП, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизирован ФК ИБС и ХСН.

В результате проведенного исследования показано, что лечение АГ способствовало достижению целевых уровней АД у 67,8%, улучшению показателей САД и ДАД — у 32,2% пациентов группы Пропанорма® и у 66,7% и 33,3% соответственно, группы Кордарона®. Важно отметить, что гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего года наблюдения и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 пациентов 1-й (64,4%) и 32 (62,7%) — 2-й группы. Неэффективной антигипертензивная терапия была признана у 7 пациентов (11,9%) 1-й группы, что существенно не отличалось от 2-й группы (6 пациентов, 11,8%; $p > 0,05$).

Через 12 месяцев терапии 66,1% пациентов 1-й и 72,5% больных 2-й группы имели I ФК ХСН против 8,5% и 7,8% исходных значений. Уменьшилось коли-

чество больных, имеющих в начале исследования II ФК, как в 1-й (с 77,9% до 28,8%), так и во 2-й группе (с 76,5% до 23,5%), а также III ФК (с 13,6% до 5,1% и с 15,7% до 3,9% соответственно) за счет уменьшения ФК хотя бы одну градацию. Проводимое лечение привело к стабилизации и улучшению течения ИБС, поскольку увеличилось количество пациентов с I ФК в обеих группах на 59,5% и 60,6% соответственно и уменьшилось число имеющих II ФК — на 42,4% и 42,8% и III ФК стенокардии — на 57,1% и 66,7% соответственно.

Таким образом, основной целью лечебной тактики должно являться лечение основного заболевания, приводящего к возникновению ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии. Теоретически и практически этого можно достигнуть путем использования комбинированной терапии с учетом понимания того, что различные механизмы могут приводить к возникновению и поддержанию ФП. Не исключено, что использование сочетанной дифференцированной терапии приведет к более специфическому влиянию на конкретные механизмы этой тахикардии.

Исходные морфологические изменения, выявленные у больных с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, характеризовались сложными процессами ремоделирования, которые сочетались со структурно-морфологическими изменениями, обусловленными имеющимися ССЗ, в частности, АГ, ИБС и ХСН. У больных с ФП отмечено не только увеличение ММЛЖ, но и изменение его геометрии, с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ у 81,8%, тогда как эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование ЛЖ встречались значительно реже (13,6% и 4,6% соответственно). Как известно, у лиц с гипертрофией ЛЖ общая смертность в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7-9 раз выше, чем у лиц без признаков гипертрофии миокарда ЛЖ, поэтому снижение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) на 25 г/м^2 ассоциируется с уменьшением смертности и частоты осложнений АГ на 20% [12]. Как в группе Пропанорма®, так и в группе Кордарона® через 12 месяцев лечения отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 7,9% ($p=0,0023$) и на 7,1% ($p=0,000017$) соответственно, а регресс гипертрофии ЛЖ не сопровождался ухудшением сократительной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p>0,05$). У пациентов 1-й и 2-й групп к 12 месяцу терапии показатели КДР и КСР достоверно снизились ($p=0,05$ и $p=0,049$; $p=0,016$ и $p=0,028$ соответственно), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$), в частности, фракция предсердного наполнения увеличилась на 6,9% ($p=0,012$) и 9,5% ($p=0,0034$) соответственно.

Расширению ЛП придается большое значение в возникновении и поддержании ФП. Действительно, представляется логичным, что чем значительнее размеры предсердий, тем более выражено изменение их ультраструктуры и, следовательно, возрастает вероятность появления и учащения пароксизмов тахикардии. У 89,1% пациентов отмечалось увеличение ЛП более 40 мм, что считается одним из факторов, ответственных за инициацию ФП, который включает пусковые механизмы, индуцирующие аритмию и поддерживающие ее субстрат. Обратное ремоделирование камер сердца, в том числе достоверное уменьшение ЛП, в проведенном исследовании было отмечено у большинства пациентов 1-й ($p=0,016$) и 2-й групп ($p=0,033$), что, по нашему мнению, способствовало более эффективному контролю ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП.

Учитывая полученные результаты, можно с уверенностью утверждать, что стандартная базовая терапия АГ, ИБС и ХСН позволяет более эффективно контролировать АД, способствует процессам обратного ремоделирования ЛЖ, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и, тем самым, оказывает кардиопротективное действие. Такая тактика ведения больных с ФП позволяет замедлять прогрессирование течения основного заболевания, что привело к снижению количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией АГ, ИБС и/или ХСН в группе Пропанорма® на 72,9% и в группе Кордарона® — на 74,5%.

При оценке результатов исследования было установлено, что через 6 месяцев терапии антиаритмическая эффективность в 1-й и 2-й группах составила 67,4% и 62,7%, тогда как через 12 месяцев незначительно снизилась до 54,2% и 52,9% соответственно. Несмотря на то, что рецидивы тахикардии через 12 месяцев продолжали возникать у 45,8% пациентов в группе Пропанорма® и у 47,1% в группе Кордарона®, тем не менее, в среднем 86,7% и 81,7% больных соответственно, отметили улучшение клинической выраженности симптомов во время эпизодов ФП. Количество эпизодов аритмии (по дневникам больных) снизилось на 86,6% в 1-й и на 80,7% во 2-й группе, длительность — на 70,1% и 71,7%, ЧЖС во время нарушения ритма — на 43,1% и 19,5% соответственно, что также нашло отражение в результатах ХМ ЭКГ. По результатам же ХМ ЭКГ обратили внимание на увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 месяцам терапии на 29,5% и 30,9% в 1-й группе и на 25,7% и 58,1% во 2-й группе соответственно.

Таким образом, оба ААП показывают высокую эффективность в отношении предупреждения эпизодов ФП, а снижение таковой к 12 месяцу терапии, на наш взгляд, может быть обусловлено результатом

естественного или прогрессирующего патофизиологического процесса самого ССЗ, который способствует активации триггерных факторов и формирует новые электрофизиологические субстраты для поддержания этого нарушения сердечного ритма. Повторные эпизоды тахикардии, в свою очередь, порождают дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий и еще больше способствуют аритмогенезу. Поэтому при лечении ФП необходим систематический поиск первичной причины и часто приходится ставить меньшую терапевтическую цель, чем 100%-е удержание синусового ритма, поскольку снижение частоты пароксизмов аритмии и ЧЖС во время нее, ее длительности и выраженности клинических проявлений, является также положительным эффектом при применении ААП.

Мы понимаем, что применение ААП при ФП направлено как на купирование тахикардии (восстановление синусового ритма), так и на предупреждение рецидивов. Необходимо всегда помнить, что любое действие ААП может вызывать как антиаритмический, так и проаритмогенный эффект, который не наблюдался в исследуемых группах, причем последний, как было сказано выше, чаще всего проявляется у пациентов с выраженным органическим поражением сердца.

Вернемся к исследованиям CAST, результаты которых заставили не только пересмотреть тактику лечения пациентов с нарушениями ритма сердца и кардиологических больных вообще, но и сформулировать противопоказание к назначению препаратов IC класса — наличие органического поражения сердца. Но понятие “органическое поражение сердца” в данном контексте расплывчато и неконкретно! R.N. Fogoros, в частности, считает, что “в отсутствие заболеваний сердца препараты класса IC имеют наиболее благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью при лечении предсердных аритмий” [6]. Более того, при лечении нарушений ритма сердца у амиодарона, несмотря на хорошую эффективность, имеется большое число экстракардиальных побочных и нежелательных явлений. Из 76 пациентов группы Кордарона®, рандомизированных в начале исследования, 24 выбыли именно по причине развития таковых, что составило 31,6%. Амиодарон-ассоциированные состояния щитовидной железы имели место у 6,6% больных, фото-дерматоз — у 6,6%, повышение уровня печеночных трансаминаз, но без развития гепатита — у 3,9%, удлинение интервала QT — у 14,5% больных. Брадикардия, возникшая у 16,4% пациентов на фоне совместного применения ААП с β-адреноблокаторами, возможно, обусловлена индивидуальной реакцией на назначение этих средств за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6

[28]. Развитие этого побочного эффекта заставило обратить внимание на необходимость такой комбинации с осторожностью, начиная с минимальных доз под обязательным контролем ЧСС для исключения индивидуальной непереносимости.

Таким образом, полученные результаты лечения пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности Пропанорма®, относительной безопасности и возможности комбинации препарата с β-адреноблокаторами.

Важной составляющей эффективной профилактики возникновения ФП и поддержания синусового ритма должна являться терапия, направленная на лечение основных ССЗ, что будет способствовать замедлению гипертрофии миокарда ЛЖ, его концентрическому ремоделированию, ассоциируемых с клиническими проявлениями ИБС и ХСН, а также тяжестью приступов ФП у данной категории больных. Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности, Пропанорм®, но при отсутствии абсолютных противопоказаний (постинфарктная кардиопатия, ФВ менее 40%), который, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных АГ, ИБС и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики.

В настоящее время продолжается набор пациентов в исследование ПРОСТОР, но уже полученные через год результаты, представленные в данной публикации, несомненно, вызывают интерес и заставляют пересмотреть тактику и стратегию лечения пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне органической патологии сердца.

Выводы

1. Профилактическая антиаритмическая эффективность Пропанорма® при пароксизмальной и/или персистирующей ФП через 6 месяцев терапии составляет 67,4%, через 12 месяцев — 54,2%, что не уступает таковой при использовании Кордарона® (62,7% и 52,9% соответственно). У 33,9% пациентов при приеме Пропанорма® отмечается уменьшение количества эпизодов тахикардии на 86,6%, суммарной длительности — на 70,1%, частоты желудочковых сокращений во время пароксизма — на 43,1%, увеличение числа асимптомных эпизодов ФП — на 30,9%.

2. Применение Пропанорма® у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией

ЛЖ не ухудшает показатели гемодинамики, запускает процессы обратного ремоделирования камер сердца, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и, тем самым, оказывает кардиопротективное действие, позволяющее замедлять прогрессирование заболеваний и снижать число госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности на 72,9%.

3. При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиопатия, фракция выброса менее 40%) Пропанорм® может быть использован у пациентов с ФП. При необходимости возможно при-

менение Пропанорма® в сочетании с β -адреноблокаторами, но с осторожностью, начиная с минимальных доз последних, и обязательным контролем АД, ЧСС и индивидуальной переносимости.

4. Пропанорм® продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном® у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в отношении побочных и нежелательных явлений, поскольку при его использовании не было отмечено таковых, тогда как на фоне Кордарона® частота этих явлений составила 31,6%.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная недостаточность 2004;5(1):4-7.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: "Медиа Медика", 2000:266.
3. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// РМЖ 1997;5(9):551-558.
4. Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Ионные механизмы механоэлектрической обратной связи у клеток сердца//Успехи физиологических наук 2001;32(2):58-87.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., и др. Мерцание предсердий: фармакологическая кардиоверсия// Consilium medicum 2003;5(5):283-289.
6. Фогорос Р. Антиаритмические средства 1999:190.
7. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Hypertension and atrial fibrillation with emphasis on prevention// Blood Pressure 2009;18(3):94-98.
8. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy// Am J Cardiol 2003;91(1):2-8.
9. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. Framingham Heart Study// Circulation 1995;92:835-41.
10. Blaauw Y, Van Gelder IC, Crijns HJGM Treatment of atrial fibrillation// Am Heart J 2002;88:432-437.
11. Chung M., Shemanski L., Sherman D., et al. Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation. Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy// J Am Coll Cardiol 2005; 46:1891-99.
12. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension//JAMA 2004;292:2350-2356.
13. Furlberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)// Am J Cardiol 1994;74:236-41.
14. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society// Circulation 2006;114(7): e257-354.
15. Gosselink ATM., Crijns HJGM., van Gelder IC. et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter// JAMA 1992;267(24):3289-93.
16. Healey JS., Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target// Am J Cardiol 2003; 91(10A):9G-14G.
17. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment// Prog Cardiovasc Dis 2006;48(4):256-69.
18. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias// J Hypertension 2001;19(2):167-177.
19. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis// J Am Coll Cardiol 2004;43(3):317-327.
20. Lepeshkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram// Circulation 1952;6:378-88.
21. Levy S. Classification system of atrial fibrillation// Curr Opin Cardiol 2000;15(1):54-7.
22. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study// Circulation 1999;99:3028-35.
23. 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.
24. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients// Circulation 1991;84:40-48.
25. Mooss Aryan N., Wurdeman Richard L., et al. Amiodarone Versus Sotalol for the Treatment of Atrial Fibrillation After Open Heart Surgery: The Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) Trial// Am Heart J 2004;148(4):641-648.
26. Onalan O, Crystal E, Daoulah A, Lau C, Crystal A, Lashevsky I. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation// Am J Cardiol 2007;99(12):1726-32.
27. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction//N Engl J Med 2006;355(3):251-259.
28. Rau T., Heide R., Bergmann K., et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment// Br J Clin Pharmacol. 2004;94(10):1319-21.
29. Rogers, G.; Oosthuysen, T. A comparison of the indirect estimate of mean arterial pressure calculated by the conventional equation and calculated to compensate for a change in heart rate// Int J Sports Med. 2000;21(2):90-5.
30. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure// N Engl J Med 2008;358(25):2667-2677.
31. Roy D, Talajic M., Dorian P. et al. For the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation// N Engl J Med 2000;342:913-920.
32. Swedberg K, Olsson LG, A. Charlesworth A et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET// Eur Heart J 2005; 26(13):1303-8.
33. Tokushima T., Utsunomiya T., Yoshida K. et al. Left atrial systolic function assessed by left atrial ejection force in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation// Jpn Heart J 2000;41(6):723-731.
34. Van der Hooft CS, Heeringa J, et al. Drug-induced atrial fibrillation// J Am Coll Cardiol 2004;44(11):2117-24.
35. Van Veldhuisen DJ, Crijns H JGM, van den Berg MP. Heart failure, atrial fibrillation, and beta-blockers// Eur Heart J 2006; 27(2): 247-247.

36. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial// Lancet 2009;374(9689):525-33.
37. Kannel WB. Some risk factors related to the incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements (In: Framingham Heart Study). Publication NIH 1987:87-2703.
38. Werner D., Wuttke H., Fromm M.F., et al. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol// Am J Cardiol 2004;94(10):1319-21.
39. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation// N Engl J Med 2002;347(23):1825-1833.

Abstract

Clinical effectiveness and safety of Propanorm® was studied in patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) with intact systolic left ventricular (LV) function, and atrial fibrillation (AF). Effectiveness and safety of Propanorm® was compared to those in Cordarone®. Out of 137 randomised patients, 110 were included in the study (59 in the Propanorm® group, 51 – in the Cordarone® group) and followed up for 12 months. Primary end-points included all-cause mortality, cardiovascular mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke. Secondary end-points included recurrent AF episodes, their duration, AF or decompensation-related hospitalisation rates, systolic and diastolic LV function dynamics during the treatment, and safety profile of Propanorm® and Cordarone® in CHF with intact systolic LV function.

The treatment of the main pathology was associated with achieving target blood pressure (BP) levels in 67,3% of the patients, reduction in functional classes (FC) of angina (70%) and CHF (94,5%), and decrease in cardiac decompensation-related hospitalisation rates by 72,9%.

After 6 and 12 months of the therapy, Propanorm® effectiveness was as high as 67,4% and 52,9%, respectively, being similar to that for Cordarone® (62,7% and 52,9%, respectively). In 33,9% of the patients, Propanorm® therapy was associated with a reduction in clinical AF symptoms, their duration, ventricular rate during AF paroxysm, and increased number of asymptomatic AF episodes by 30,9%. In cardiac patients, Propanorm® was safer than Cordarone®, with respective incidence of adverse effects of 0% vs. 31,6%. The study PROSTOR is being continued, and the present paper describes the results of 12-month therapy.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, propafenone, amiodarone.

* — Якушин С.С., Натальская Н.Ю. (Рязанский государственный медицинский университет); Мазалов К.В. (ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», г. Нижний Новгород); Белялов Ф.И. (Иркутский медицинский университет).

Поступила 15/07 — 2010

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕРКАНИДИПИНА В УСЛОВИЯХ ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ИССЛЕДОВАНИЕ ELYPSE

Vivencio Barrios¹, Angel Navarro², Antonio Esteras³, Manuel Luque⁴, Joaquina Romero³, Juan Tamargo⁵, Luis Prieto⁵, Jose Luis Carrasco², Inmaculada Herranz⁵, Josefa Navarro-Cid⁵, Luis M. Ruilope⁶, от имени рабочей группы исследования ELYPSE

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ²Recordati-Spain, Madrid; ³Pharmazan-Spain, Barcelona; ⁴Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁵School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid; ⁶Hospital 12 de 12 de Octubre, Madrid, Spain

Резюме

Цель: Лерканидипин является длительно действующим дигидропиридином, демонстрирующим хорошую антигипертензивную эффективность и переносимость. Целью исследования ELYPSE было изучение эффективности и переносимости этого препарата в условиях повседневной клинической практики. **Методы:** Пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 ст., которым, по мнению лечащего врача, была показана терапия дигидропиридинами, назначался лерканидипин (10 мг/сут однократно). Период наблюдения составлял 3 месяца. В исследование было включено 9095 пациентов (средний возраст — 63 ± 11 лет; 58% женщин; 60% больных старше 60 лет; 56% — с гипертензией 2 ст; 69% — с предшествующей терапией другими антигипертензивными препаратами). У 1267 участников (14%) при предшествующем приеме других препаратов отмечались побочные эффекты. Для сбора информации использовались электронные индивидуальные регистрационные карты и централизованная Интернет-база данных.

Результаты: Исходные уровни артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) составляли, соответственно, $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$ мм рт. ст. и $77,3 \pm 9,3$ удара в минуту. Достоверное снижение систолического и диастолического АД отмечалось уже через 1 месяц терапии, с небольшим дополнительным снижением 2 месяца спустя. Через 3 месяца уровень АД достигал $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$ мм рт. ст., при уровне ЧСС $75,2 \pm 8,2$ удара в минуту ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). По окончании исследования у 64% больных удалось достичь уровня диастолического АД < 90 мм рт. ст.; контроль АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 32%. Среди больных диабетом ($n=1269$) адекватный контроль АД ($< 130/85$ мм рт. ст.) был достигнут лишь у 16,4%. Общая частота побочных эффектов составляла 6,5%. Наиболее часто регистрировались головная боль (2,9%), периферические отеки нижних конечностей (1,2%), гиперемия лица (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Частота прекращения участия в исследовании составляла $< 1\%$. Показатели эффективности и переносимости лерканидипина в подгруппе больных с ранее регистрировавшимися побочными эффектами других антигипертензивных препаратов были сходны с таковыми среди всех участников исследования.

Заключение: Данное исследование продемонстрировало хорошую эффективность и переносимость лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. Полученные результаты согласуются с данными рандомизированных клинических испытаний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокатор кальциевых каналов, повседневная клиническая практика, дигидропиридин, лерканидипин.

Несмотря на постоянно растущий выбор антигипертензивной моно- и комбинированной терапии, у большинства больных с артериальной гипертензией не удается достичь адекватного контроля артериального давления. По данным VI доклада Объединенного Национального Комитета (VI Joint National Committee, JNC-IV), в США лишь у 27% лечящихся пациентов с гипертензией уровень артериального давления (АД) ниже 140/90 мм рт. ст. [1]. Хорошо известно, что обусловленные гипертензией заболеваемость и смертность напрямую связаны с уровнями систолического и диастолического АД (САД, ДАД), а также с наличием других факторов сердечно-сосудистого риска. Таким образом, низкие цифры адекватного контроля давления

могут быть одной из причин сохраняющегося высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и повреждения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией [2]. Неадекватный контроль АД при гипертензии обусловлен множеством различных факторов, однако одной из ведущих причин может быть недостаточная приверженность к антигипертензивной терапии. Последняя, в свою очередь, может объясняться побочными эффектами лечения. Назначение препаратов с хорошей переносимостью способно повысить приверженность к терапии и, таким образом, улучшить контроль АД [3–5].

Лерканидипин является длительно действующим дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов

(БКК) с высокой сосудистой селективностью [6–9]. Клинически эти свойства проявляются в меньшей частоте развития рефлекторной тахикардии. Кроме того, длительное действие препарата обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект на протяжении более 24 ч [10–12]. Эффективность и безопасность лерканидипина были подробно изучены у больных с мягкой и умеренной гипертензией [12–15]. В клинических испытаниях применялись различные дозы препарата — от 2,5 до 40 мг/сут однократно. Было показано, что эффективной начальной антигипертензивной дозой является доза 10 мг/сут однократно [16]. В рандомизированных контролируемых испытаниях было продемонстрировано, что лерканидипин обладает эффективностью, сходной с таковой для других антигипертензивных препаратов, а также хорошей переносимостью и безопасностью даже при наличии сопутствующей стабильной коронарной болезни сердца [17–21].

Исследование ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) является многоцентровым, открытым, проспективным исследованием, оценивающим эффективность и переносимость лерканидипина при эссенциальной артериальной гипертензии 1–2 ст. в условиях повседневной клинической практики. Поскольку целью исследования было изучение свойств препарата именно в этих условиях, участники набирались из общей популяции больных гипертензией. Включение в исследование не зависело от возраста, пола, поражения органов-мишеней, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, иных сопутствующих заболеваний и ранее назначавшейся терапии.

Методы

Участники исследования

Во время периода включения в исследование были скринированы 10255 амбулаторных пациентов. Поскольку критерием включения была артериальная гипертензия 1–2 ст., 992 больных с уровнем АД, соответствующим 3 ст. гипертензии, не могли быть включены в исследование. Кроме того, 204 пациента из 10255 (2%) были исключены вследствие решения исследователей о дополнительном назначении других антигипертензивных препаратов во время периода наблюдения. Таким образом, количество участников исследования составило 9059 (все пациенты старше 18 лет; 58% женщин; средний возраст — 63 ± 11 лет). Шестидесять процентов участников были старше 60 лет; у 44% и 56% имела место артериальная гипертензия 1 и 2 ст., соответственно.

Дизайн исследования

Больным с эссенциальной гипертензией 1–2 ст. (в положении сидя САД 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст.), которым, по мнению лечащего врача, были показаны дигидропиридины, открыто назначался лерканидипин (10 мг/сут однократно) на протяжении 3

месяцев. После визита включения, во время которого собиралась необходимая клиническая информация, имели место два визита наблюдения, на первом и третьем месяце от начала терапии. Два факультативных дополнительных визита имели место на 2 и 6 месяце от начала лечения. При каждом визите, помимо измерения уровней АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выполнялся подробный сбор анамнеза с акцентом на возможные побочные эффекты. Для оценки приверженности к терапии больные выполняли тест Мориски-Грина (Morisky–Green test) [22].

Клиническое измерение АД выполнялось с помощью ртутного сфигмоманометра, согласно рекомендациям JNC-VI [1]. После 5–10 минут отдыха АД измерялось дважды в положении сидя с использованием подходящей по размеру манжеты. Пациентам рекомендовалось воздерживаться от курения и употребления кофе в течение как минимум 30 минут до измерения АД. На основании двух измерений рассчитывалось среднее значение АД; при различии между двумя измерениями более 5 мм рт. ст. выполнялось третье измерение АД. ЧСС измерялась при аускультации тонов сердца.

Основной целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и переносимости лерканидипина. Дополнительной целью было изучение приверженности больных к антигипертензивной терапии.

Статистический анализ

Сбор данных осуществлялся с помощью электронных индивидуальных регистрационных карт пациента. Вводимая информация сохранялась в единой Интернет-базе данных. Информация, необходимая для анализа всех возможных побочных эффектов лечения, направлялась в Центр фармакологического контроля, действующий на базе отдела клинической фармакологии Hospital Clínico San Carlos (Мадрид).

Статистический анализ данных выполнялся отделом статистики медицинского факультета Universidad Complutense de Madrid. Результаты анализировались с использованием методов описательной статистики (оценка частот, центральных параметров, доверительных интервалов и таблиц сопряженности). Статистическая значимость изучаемых эффектов анализировалась с помощью проверки гипотезы (распределение хи-квадрат) для качественных данных и с помощью t-теста Стьюдента и F-теста Снедекора для количественных данных. Данные анализировались с помощью статистического пакета SPSS (версия 9.0). Данные представлены в виде “средняя величина $\pm$ стандартное отклонение”.

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов

В целом, в исследование вошли 9059 пациентов: 44% и 56% с артериальной гипертензией 1 и 2 ст., соответственно. Доля пожилых лиц была достаточно высокой

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования ELYPSE

Параметры	%	M±m
Возраст		63±11
Возраст <60 лет	40	
Пол (женский)	58	
Вес (кг)		74±12
Рост (см)		163±9
Стаж гипертензии (месяцы)		28±30
Гипертензия 2 ст.	56	
Ожирение	36	
Гиперхолестеринемия	28	
Курение	27	
Сахарный диабет	14	
Гипертензия в семейном анамнезе	23	
Коронарная болезнь сердца в семейном анамнезе	10	
Инсульт в семейном анамнезе	10	

(возраст 60% участников составлял не менее 60 лет), особенно среди пациентов с гипертензией 2 ст. (65%). У трети больных (32%) имели место два и более фактора сердечно-сосудистого риска; у 40% имелось поражение органов-мишеней либо клинически выраженная сердечно-сосудистая патология; 1269 участников (14%) страдали сахарным диабетом (табл.1).

Шестьдесят девять процентов больных до включения в исследование получали антигипертензивные препараты; остальные участники (31%) ранее не лечились. Ранее назначавшиеся препараты были представлены ингибиторами АПФ (32%), диуретиками (30%), БКК (24%), бета-блокаторами (8%) и лекарственными средствами иных групп (17%). К взаимноисключающим причинам, по которым лечащие врачи включали в исследование больных, уже получающих антигипертензивную терапию, относились следующие: недостаточный ответ на ранее назначенное лечение (45%), недостаточная приверженность к терапии (35%) и наличие побочных эффектов терапии (14%). Исходно у 68% участников отмечались те или иные побочные эффекты, по-видимому, обусловленные ранее назначавшейся антигипертензивной терапией, а также повышением АД. Наиболее частыми побочными эффектами в начале исследования были головная боль (49%), сердцебиение (21%), астения (19%), периферические отеки нижних конечностей (12%) и гиперемия лица (11%). У приблизительно 10% участников регистрировалось более двух побочных эффектов (табл.2).

Эффективность

Исходные уровни АД и ЧСС составляли, соответственно, $160,1 \pm 10,2 / 95,6 \pm 6,6$ мм рт. ст. и $77,3 \pm 9,3$ ударов в минуту. Через 1 месяц терапии было отмечено достоверное снижение уровней САД и ДАД (на $13,5 \pm 11,5$ и $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст., соответственно; $p < 0,001$). В течение последующих 2 месяцев отмечалось небольшое допол-

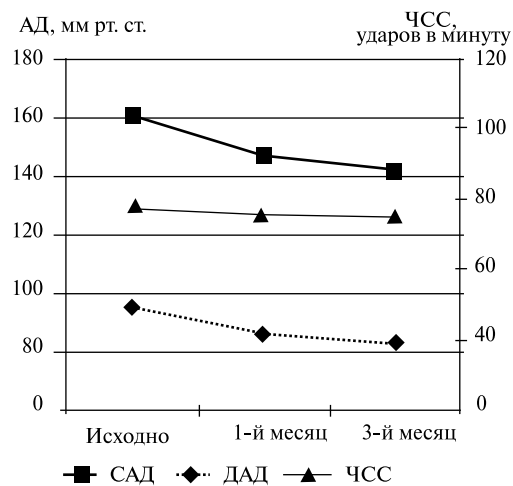


Рис. 1. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений на каждом визите в ходе исследования ELYPSE.

нительное снижение уровней САД и ДАД (на $5,2 \pm 3,9$ и $3,1 \pm 2,1$ мм рт. ст., соответственно). К 3-му месяцу уровень АД снизился до $141,4 \pm 11,3 / 83,1 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Кроме того, через 1 и 3 месяца наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС. Средний уровень ЧСС составлял $75,8 \pm 8,4$ ударов в минуту через 1 месяц и $75,2 \pm 8,2$ ударов в минуту через 3 месяца (в каждом случае $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем) (рис.1).

Во время 1-го месяца терапии у 50% больных ДАД было ниже 90 мм рт. ст., и у 64% удалось добиться этого уровня ДАД по окончании исследования (через 3 месяца). Контроль АД (АД $< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 16% участников во время 1-го месяца и у 32% пациентов — по окончании исследования. В подгруппе больных диабетом ($n=1269$), для которых критерии контроля АД были более строгими, лишь у 16,4% пациентов ($n=208$) удалось добиться уровня АД $< 130/85$ мм рт. ст.

Переносимость и побочные эффекты

Общая частота побочных эффектов составила лишь 6,5%. Наиболее часто регистрировались головная боль (2,9%), отеки (1,2%), гиперемия лица (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Частота других побочных эффектов — таких, как астения, боль в животе и головокружение, не превышала 0,5%. Подавляющее большинство побочных эффектов регистрировалось уже во время визита на 1-м месяце (головная боль — 2,6%, периферические отеки нижних конечностей — 1,2%, гиперемия лица — 1,1%). Незначительное число случаев развития побочных эффектов было впервые зарегистрировано во время визита на 3-м месяце. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией лерканидипином, была сопоставима у больных, исходно сообщавших о побочных эффектах, и остальных пациентов (табл.3).

За все время исследования не было зарегистрировано ни одного тяжелого побочного эффекта.

Прекращение участия в исследовании и приверженность к терапии

Лишь 81 пациент (0,9%) досрочно прекратил участие в исследовании вследствие побочных эффектов. Приверженность больных к терапии оценивалась с помощью теста Мориски-Грина [22]. На каждом визите чуть менее 100% участников сообщали о правильном приеме препарата.

Обсуждение

Исследование ELYPSE было направлено на оценку эффективности и переносимости лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. Ранее было показано, что этот препарат обладает хорошей эффективностью, сопоставимой с таковой для других дигидропиридинов [17–19], и что частота связанных с лечением побочных эффектов для лерканидипина ниже, чем для других представителей этой группы препаратов [18, 19, 23]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени клинический потенциал лерканидипина в повседневной клинической практике остается недостаточно изученным. Таким образом, исследование ELYPSE является важным источником информации о свойствах этого антигипертензивного препарата при его назначении в условиях реальной клинической практики. Участники исследования были сравнимы с больными, которым лерканидипин назначается в клинической практике. По сравнению с тщательно отбираемыми участниками рандомизированных клинических испытаний [24], среди участников исследования ELYPSE было больше лиц пожилого возраста, с сопутствующей патологией и потребностью в комбинированной терапии. Несмотря на ряд серьезных методологических ограничений, наблюдательно-интервенционные исследования, такие как исследование ELYPSE, могут предоставлять обладающую высокой клинической ценностью информацию, которая отражает условия повседневной клинической

Таблица 2
Ранее назначавшаяся антигипертензивная терапия, причины включения в исследование ELYPSE и основные побочные эффекты, регистрировавшиеся в начале исследования

Показатели	%
Пациенты с ранее назначавшейся антигипертензивной терапией	69
Ранее назначаемые препараты:	
ИАПФ	32
Диуретики	30
ББК	24
Бета-блокаторы	8
Другое	17
Причины включения в исследование:	
Неадекватный ответ на терапию	45
Неадекватная приверженность терапии	35
Побочные эффекты терапии	14
Другое	6
Исходно отмечавшиеся побочные эффекты:	68
Головная боль	49
Сердцебиение	21
Астения	19
Периферические отеки нижних конечностей	12
Гиперемия лица	11

кой практики. В ряде недавних публикаций была подчеркнута значимость наблюдательных исследований, которые, при соответствующем дизайне, не переоценивают величину эффектов, регистрируемых в рандомизированных клинических испытаниях [25, 26].

Исследование ELYPSE продемонстрировало, что лерканидипин эффективно снижает АД у больных с артериальной гипертензией 1–2 ст. в условиях повседневной клинической практики. Через 3 месяца монотерапии лерканидипином уровни САД и ДАД снижались на 18,7 и 12,5 мм рт. ст., соответственно; сходный по величине эффект отмечался в рандомизированных клинических испытаниях [15]. Антигипертензивная эффективность лерканидипина обуславливала дости-

Таблица 3
Побочные эффекты, регистрировавшиеся в исследовании ELYPSE, у больных с исходно наблюдаемыми нежелательными явлениями и у остальных участников

Побочные эффекты (ПЭ)	Пациенты с исходно наблюдаемыми ПЭ (%)	Пациенты с исходно наблюдаемыми ПЭ и ПЭ в ходе исследования ELYPSE (%)	Пациенты без исходно наблюдаемых ПЭ, но с ПЭ в ходе исследования ELYPSE (%)
Все ПЭ	68	6,6	6,5
Головная боль	49	3,0	2,7
Сердцебиение	21	0,6	0,5
Астения	19	0,3	0,3
Периферические отеки нижних конечностей	12	1,2	1,1
Гиперемия лица	11	1,2	1,0
Другое	5	0,5	0,4

жение уровня ДАД <90 мм рт. ст. у 50% и 64% больных спустя 1 и 3 месяца терапии, соответственно. Показатели контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) были несколько ниже — 32%. В подгруппе больных диабетом с более строгими критериями нормализации АД (<130/85 мм рт. ст.), по окончании исследования АД контролировалось лишь у 16,4%. По сравнению с ранее опубликованными данными, эти цифры могут показаться достаточно низкими. В то же время, они отражают актуальность проблемы контроля гипертензии в условиях реальной клинической практики, когда лишь у 30-40% больных удается достичь контроля АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами, а среди пациентов с диабетом показатели контроля АД, как правило, существенно ниже. Полученные нами данные подтверждают существование хорошо известной проблемы достижения контроля АД. Так, в исследовании HOT уровень ДАД был ниже 90 мм рт. ст. у большинства участников, однако уровня САД <140 мм рт. ст. удалось достичь лишь у ~45%, несмотря на интенсивную комбинированную терапию [27]. Также в нашем исследовании было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС, подтверждающее, что лерканидипин не вызывает рефлекторную тахикардию [28, 29].

Продemonстрированная нами эффективность лерканидипина была такой же, как и в ранее выполненных исследованиях [13–15]. Особый интерес представляла переносимость лерканидипина, выгодно отличающая этот препарат от других дигидропиридинов. Наше исследование подтвердило хорошую переносимость лерканидипина, в соответствии с ранее полученными данными. В течение 3 месяцев наблюдения побочные эффекты отмечались лишь у 6,5% пациентов, при крайне низкой частоте нежелательных явлений, типичных для дигидропиридинов. В частности, периферические отеки, сердцебиение и гиперемия лица регистрировались у приблизительно 1% больных. Важно отметить, что 14% участников (n=1267) были включены в исследование вследствие побочных эффектов других антигипертензивных препаратов (исходно у 21% больных отмечалось сердцебиение, у 12% — отеки, и у 11% — гиперемия лица). У этих больных частота побочных

эффектов, связанных с терапией лерканидипином, была такой же, что и у пациентов без нежелательных явлений вследствие предшествующей антигипертензивной терапии. Это свидетельствует в пользу того, что при оценке переносимости лерканидипина отсутствовала систематическая ошибка, а также согласуется с ранее опубликованными результатами рандомизированных клинических испытаний [20]. Отсутствие тяжелых побочных эффектов за все время исследования подтверждает безопасность лерканидипина.

С хорошей переносимостью препарата была также связана низкая частота досрочного прекращения участия в исследовании. Лишь 81 больной (0,9%) досрочно прекратил участие в исследовании вследствие побочных эффектов, что указывает на хорошую приверженность пациентов терапии. Согласно результатам простого, но информативного теста Мориски-Грина [22], практически 100% больных сообщали о правильном приеме препарата в течение всех 3 месяцев исследования. В то же время эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку тест основывается на информации, сообщаемой самими пациентами.

Шестьдесят процентов участников нашего исследования были старше 60 лет, что подтверждает эффективность лерканидипина у пожилых пациентов [30]. При сравнении данных больных моложе и старше 60 лет не было отмечено достоверных различий в эффективности и переносимости препарата. Эти результаты свидетельствуют в пользу назначения лерканидипина у пациентов старше 60 лет.

Таким образом, несмотря на типичные для обсервационно-интервенционных исследований методологические ограничения (открытый, не сравнительный дизайн), исследование ELYPSE продемонстировало хорошую антигипертензивную эффективность и переносимость лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных рандомизированных клинических испытаний, а также свидетельствуют о том, что лерканидипин по праву может занять достойное место в ряду современных антигипертензивных лекарственных средств.

Литература

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
2. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of halves" still valid? // *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213-20.
3. Hosie J, Wilklund I. Managing hypertension in general practice: can do we better? // *J Hum Hypertens* 1995; 9: S15-18.
4. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population // *Lancet* 1997; 349: 454-57.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium channel blockers, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
6. van Zwieten PA, Mancia G. Third generation calcium antagonists: further developments // *Blood Press* 1996; 5: 376-77.
7. Guarneri L, Sironi G, Angelico P, et al. In vitro and in vivo vascular selectivity of Lercanidipine and its enantiomers // *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 Suppl1: S25-32.
8. van Zwieten PA. The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists // *Blood Press* 1998; 7 Suppl 2: 5-9.
9. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity // *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1043-62.
10. Herbet LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action: a molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties // *J. Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 Suppl1: S19-24.
11. Omboni S, Zanchetti A, on behalf of the Multicenter Study Investigators. Antihypertensive efficacy of Lercanidipine 2,5, 5 and

- 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure // J Hypertens 1998; 16: 1831-8.
12. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, Pirrelli A. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour blood pressure recordings // Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 236-53.
13. Ambrosioni E, Circo A. Activity of Lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate, essential hypertension // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl 2: S16-20.
14. Testa R, Leonardi A, Tajana A, Riscassi E, Magglicca R, Sartani A. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension // Cardiovasc Drug Rev 1997; 15: 187-219.
15. Circo A. Active dose findings for Lercanidipine in a doubleblind placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl 2: 822-6.
16. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension // Drugs 2000; 60: 1123-40.
17. De Gioio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Doubleblind, crossover study of Lercanidipine versus Amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension // Curr Ther Res 1999; 60: 511-20.
18. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release Nifedipine // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl2: S31-5.
19. Rengo F, Romis L. Activity of Lercanidipine in doubleblind comparison with Nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl2: S54-8.
20. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: Current experience with Lercanidipine. High Blood Press 1999; 8: 92-101.
21. Specchia G, Saccaggi SP, Chezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials // Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 3-15.
22. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med Care 1986; 24: 67-74.
23. Fogari R, Malamani GD, Zolpi A, et al. Comparative effects of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study // Curr Ther Res Clin Exp 2001; 61: 850-62.
24. Mann RD, Mackay F, Pearce G, Freemantle S, Wilton LV. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14,522 patients // J Hum Hypertens 1999; 13: 551-57.
25. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials // N Engl J Med 2000; 342: 1878-86.
26. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // N Engl J Med 2000; 342: 1887-92.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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: 1755-62.
28. Manda G, Omboni S, Zanchetti A. Clinical advantages of lipophilic dihydropyridines // Blood Press 1998; 7 Suppl 2: 23-6.
29. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with Lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl 2: S45-9.
30. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, doubleblind study // J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 Suppl2: S415.

Abstract

Aim: Lercanidipine, a long-acting dihydropyridine with a good antihypertensive efficacy and tolerability. The aim of the ELYPSE trial was to determine the efficacy and tolerability of this medication in daily clinical practice.

Methods: Patients with Stage 1-2 essential hypertension, in whom their physicians considered to prescribe a dihydropyridine, were administered lercanidipine 10 mg once daily, with a 3-month follow-up. The study included 9059 patients (mean age 63±11 years; 58% women, 60% over 60 years, 56% with Stage 2 hypertension, and 69% previously treated with other antihypertensive drugs). A subgroup of 1267 patients (14%) experienced adverse reactions, related to pre-administered antihypertensive therapy. Electronic case-report forms and a central Internet database were used for the data collection.

Results: Baseline levels of blood pressure (BP) and heart rate (HR) were 160,1±10,2/95,6±6,6 mm Hg and 77,3±9,3 bpm, respectively. Significant reductions in both systolic and diastolic BP were attained at 1 month, with some additional reduction 2 months later. At 3 months, BP level was 141,4±11,3/83,1±6,9 mm Hg, and HR level was 75,2±8,2 bpm ($p<0,001$ vs. baseline). At the end of the study, 64% of the patients achieved the levels of diastolic BP <90 mm Hg, and BP control (<140/90 mm Hg) was attained in 32%.

In the subgroup of diabetics ($n=1269$), adequate BP control (<130/85 mm Hg) was achieved only in 16,4%. The overall incidence of adverse events was 6,5%; the most frequent ones were headache (2,9%), ankle edema (1,2%), flushing (1,1%), and palpitations (0,6%). Withdrawal rate was <1%. The efficacy and tolerability of lercanidipine in the subgroup of patients included in the study due to adverse events of other antihypertensive drugs were similar to those in the whole study population.

Conclusion: In this study, lercanidipine has demonstrated good efficacy and tolerability in daily clinical practice. These findings are consistent with the results of randomized controlled trials.

Key words: Arterial hypertension, calcium-channel blocker, daily clinical practice, dihydropyridine, lercanidipine.

Поступила 21/05 — 2010

ПРОБЛЕМЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В Г. СТАРЫЙ ОСКОЛ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ*Шихова Ю.А.^{1*}, Черных Е.А.²*¹МУЗ Станция скорой медицинской помощи, Старый Оскол; ²МУЗ Городская больница №1, Старый Оскол

Причиной развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) является внезапное и стойкое нарушение коронарного кровотока, развивающееся вследствие окклюзии крупной коронарной артерии (КА) или ее ветви. Основным механизмом закупорки КА считают образование тромба в области атеросклеротической бляшки, однако определенное значение могут иметь спазм и тромбоз КА. В ишемизированном миокарде развиваются необратимые изменения, которые начинаются в субэндокардиальной области и затем распространяются к эпикарду. Данные исследований свидетельствуют, что без проведения реперфузионной терапии размер зоны инфаркта у человека в среднем составляет около 20% от объема миокарда левого желудочка. Скорейшее восстановление перфузии миокарда приводит к уменьшению зоны некроза, повышая эффективность лечебного воздействия на перинфарктную зону, и, как следствие, улучшению прогноза при инфаркте миокарда.

Современная стратегия оказания неотложной помощи при ИМ заключается в восстановлении кровотока в коронарных артериях до наступления необратимых изменений миокарда. Одним из основных методов восстановления коронарного кровотока является тромболитическая терапия.

Ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты, является время. Так ТЛТ, начатая через час после появления симптомов ИМ, позволяет сохранить жизнеспособность 70% ишемизированного миокарда, спасая 65 жизней на 1000 пациентов. Именно поэтому, тромболитизис в кардиологии на сегодняшний день, по мнению как российских, так и западно-европейских специалистов, вызывает не вопрос выполнять его или нет, а вопрос насколько быстро возможно его выполнение. И тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, несмотря на множество организационных, методических и финансовых проблем продолжает уверенно занимать свои позиции.

Так, на территории Белгородской области 24.09.2007г. Постановлением правительства Белгородской области №215-пп была принята областная целевая программа “Профилактика, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний на 2007-2010гг.” одной из задач которой являлось внедрение тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

В результате комплекса мероприятий, проведенных Управлением здравоохранения на первых этапах реализации программы был решен вопрос о перераспределении потоков госпитализации пациентов в кардиологические отделения многопрофильных ЛПУ города.

Открытие первичного сосудистого отделения на базе МУЗ “Городская больница №1” (прикрепленная территория общей численностью 465167 чел.) в октябре 2008г. решило вопрос с доставкой пациентов с инфарктами и ОКС (как с проведенной реперфузионной терапией, так и без таковой) на территории Старооскольского городского округа (численность 256317 чел.) в максимально сжатые сроки (от 5 до 20 мин), что позволило значительно повысить эффективность программы.

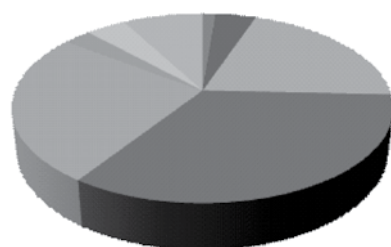
Для внедрения тромболитической терапии на догоспитальном этапе медицинский персонал МУЗ “Станция скорой медицинской помощи” прошел теоретическую и практическую подготовку по проведению тромболитизиса в условиях скорой помощи с привлечением профессорско-преподавательского состава Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко.

Также, в ходе подготовки к внедрению тромболитической терапии на догоспитальном этапе, опираясь на положительный опыт других регионов, в МУЗ “Станция скорой медицинской помощи” Старооскольского городского округа был разработан приказ для персонала, определяющий размещение тромболитического препарата в бригадах, особенности учета и контроля его использования, утверждён универсальный протокол-инструкция тромболитической терапии, включающий в себя показания к проведению тромболитизиса на догоспитальном этапе, абсолютные и относительные противопоказания к тромболитизису, схемы введения тромболитических препаратов, сопутствующая терапия, признаки реперфузии, а также информированное согласие пациента. (Приложение №1)

Первый тромболитизис на догоспитальном этапе был проведен в апреле 2008г. препаратом стрептокиназа. После этого перед администрацией был поставлен вопрос о приобретении более удобных для применения в условиях скорой помощи и более безопасных тромболитиков второго и третьего поколения. В сентябре 2008г. из средств местного бюджета для бригад МУЗ “Станция скорой медицинской помощи”

щи” впервые была осуществлена закупка тканевого активатора плазминогена третьего поколения — “Тенектеплаза” (Метализе).

Тромболитическая терапия силами врачебных бригад скорой медицинской помощи проводилась по показаниям пациентам разных возрастных групп, при любой локализации, при первичных и рецидивирующих формах. Также был соблюден принцип максимальной доступности в социальном и финансовом аспектах.



■ мужчины 20-30 лет ■ мужчины старше 60
■ мужчины 30-40 ■ женщины 40-50
■ мужчины 40-50 ■ женщины 50-60
■ мужчины 50-60 ■ женщины старше 60

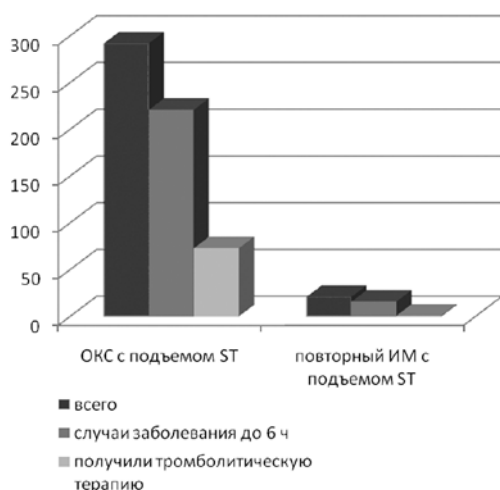
Возрастной состав пациентов, получивших ТЛТ на догоспитальном этапе

В ходе реализации программы с января 2008г. по настоящее время (по состоянию на 01.07.2010г.) бригадами скорой помощи было пролечено:

больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST — 292 (в том числе, случаи начала заболевания до 6 ч — 221);

больных с повторным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 21 (случаи начала заболевания до 6 ч — 16).

Анализ полученных данных показал, что достаточно высокий процент больных (76%) с острым коронарным синдромом обращаются за медицинской помощью в первые 6 часов от начала заболевания и могли бы получить реперфузионную терапию на догоспитальном этапе.



Однако только 74 пациента (31%) получили тромболитическую терапию в условиях скорой помощи. Причины столь невысокого показателя различны: 45% пациентов имели противопоказания, как абсолютные, так и относительные и решение о проведении ТЛТ было отложено до стационара. В 22 % случаев больные сами отказались от проведения тромболизиса в условиях скорой помощи, пожелав получить данный вид помощи в стационаре. В ряде случаев (2%) тромболизис был отложен до этапа госпитализации по причине отсутствия опыта и готовности персонала к немедленному лечению осложнений с использованием электроимпульсной терапии.

В условиях стационара за отчетный период тромболитическую терапию получили 174 человека, что составляет 8,5% от больных с ОКС и 22,3% от больных с острым инфарктом миокарда.

Из пациентов, которым проводился тромболизис на догоспитальном этапе у 25 человек (35%) в качестве тромболитика была использована стрептокиназа, у 49 (65%) — тенектеплаза. В кардиологическом отделении ПСО МУЗ Городская больница №1 в 42,5% случаев использовалась стрептокиназа, в 57,5% случаев — актилизе.

При оценке эффективности мероприятий учитывались следующие критерии:

— **клинический эффект — прекращение болей:** при проведении тромболизиса на догоспитальном этапе с использованием метализе купирование болевого синдрома происходило в первые часы после проведения ТЛТ в 49 случаях (100%), на госпитальном этапе с использованием актилизе — в 97 случаях (97%), при использовании стрептокиназы — в 93% случаев. При комплексном лечении инфаркта миокарда и ОКС с подъемом сегмента ST без проведения ТЛТ в 23% случаев болевой синдром удавалось купировать лишь спустя 36-48 часов с момента поступления;

— **реперфузия:** при ТЛТ на догоспитальном этапе с использованием метализе в 87% случаев достигнута реперфузия, при ТЛТ на госпитальном этапе с использованием актилизе — в 88% случаев, с применением стрептокиназы — в 82% случаев;

— **реперфузионные нарушения ритма:** при применении метализе на догоспитальном этапе возникли в 13% случаев на этапе пребывания в стационаре, при применении актилизе — в 10% случаев, при применении стрептокиназы — в 15% случаев. Необходимо отметить, что в ходе лечения больных с ОИМ без ТЛТ различные нарушения ритма зарегистрированы в 12,8% случаев;

— **летальность:** после проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе у 1-го пациента — мужчины 69 лет, получившего ТЛТ тенектеплазой имел место геморрагический инсульт на 4-е сутки

пребывания в стационаре с последующим летальным исходом, что составило 1,4% в группе догоспитально-го ТЛТ. Кровотечений, потребовавших хирургического вмешательства или гемотрансфузии зарегистрировано не было. После проведения тромболиза в стационаре препаратом актилизе летальность составила 8% среди этой группы, препаратом стептокиназа — 17,6%. Общая летальность в группе пациентов после ТЛТ составила 9%, тогда как летальность от ОИМ в группе без ТЛТ — 11,2%. Госпитальная летальность после внедрения тромболитической терапии снизилась с 13,8% в 2007 г. до 10,7% в 2009 г.

Таким образом, анализ внедрения программы догоспитального тромболиза в Старооскольском городском округе в 2008 — 2010 гг. позволяет сделать следующие выводы:

1. Несмотря на появившуюся в ходе реализации программы по совершенствованию оказания помощи больным с сердечно-сосудистой патологией возможность более широкого применения чрескожных коронарных вмешательств, в регионах, находящихся на значительном удалении от интервенционных цен-

тров, проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе с использованием современных тромболитических препаратов является основным и эффективным способом лечения ОКС с подъемом сегмента ST.

2. Применение тромболитических препаратов второго, третьего поколения бригадами СМП является безопасным, позволяет в значительной степени сократить время от момента возникновения ишемического приступа до эффективного анатомического восстановления кровотока в пораженной коронарной артерии, что позволяет добиться выраженного снижения показателей летальности и инвалидизации при ОИМ, подтверждая тем самым известное положение “потерянное время — потерянный миокард”.

3. Обязательным условием эффективного исполнения программы по внедрению догоспитального тромболиза и снижения уровня летальности от ОИМ является достаточное и регулярное финансирование для решения вопросов в части методической подготовки и материально-технического оснащения персонала скорой помощи.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Стратегия ведения первых часов ОИМ и тромболиза. Возможен ли новый этап в практическом применении теории “открытой артерии” Пленум, приложение к журналу “Сердце”, 2007;
2. Лебедев С.В., Балашова В.Н., Пшенникова Е.В. и др. Эффективное лечение острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: миф или реальность? Трудный пациент, №8, 2007;
3. Груздев А.К., Сидоренко Б.А., Максимов В.Р. и др. Проведение системной тромболитической терапии у больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда на догоспитальном этапе. М.: Главное медицинское управление, Управление делами Президента Российской Федерации, 2005;
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: Медицинское информационное агентство, 1998;
5. Emergency cardiac care committee, AHA. Heartsaver ABC. Dallas, Text: American Heart Association, 1999;
6. International Guidelines 2000 for CPR and ECC (A Consensus on Science). American Heart Association, 2000;
7. The TIMI Research Group // N Engl J Med 1985;

Поступила 17/07 — 2010

Приложение № 1
к приказу МУЗ “Станция скорой медицинской
помощи” Старооскольского городского округа
от “01” августа 2008г. № 73.

Протокол тромболитической терапии при инфаркте миокарда и остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST.

ФИО больного _____ Возраст _____
Адрес _____
Карта № _____ дата _____
время приема _____ время передачи _____ время приезда _____
Время от начала ангинозного приступа _____
Диагноз _____ **Показания для ТЛТ**

Время от появления симптомов не более 6 часов? ☐ да ☐ нет
ЭКГ-критерии для ТЛТ ☐ есть ☐ нет

Если “ДА” — оценить наличие противопоказаний:

Абсолютные противопоказания

Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе	☐ да	☐ нет
Наличие структурных поражений церебральных сосудов	☐ да	☐ нет
Наличие злокачественных внутричерепных образований	☐ да	☐ нет
Ишемический инсульт в течение предшествующих 3 месяцев	☐ да	☐ нет
Подозрение на расслоение аорты	☐ да	☐ нет
Активное кровотечение (за исключением менструаций)	☐ да	☐ нет
Геморрагический диатез	☐ да	☐ нет
ЧМТ в течение последних 3 месяцев, недавно перенесенное (до 3 недель) хирургическое вмешательство или травма	☐ да	☐ нет

При ответе “ДА” хотя бы по одному пункту ТЛТ проводиться НЕ ДОЛЖНА

Относительные противопоказания (возможный риск должен тщательно сопоставляться с пользой)

- Тяжелая хроническая плохо контролируемая АГ в анамнезе
- Тяжелая неконтролируемая АГ при поступлении (САД более 180 мм рт. ст. или ДАД более 110 мм рт. ст.)
- Предшествующий ишемический инсульт давностью более 3 месяцев, деменция в анамнезе или данные о наличии внутричерепной патологии, не отраженной в перечне абсолютных противопоказаний
- Травматическая или длительная (более 10 мин.) сердечно-легочная реанимация или крупная операция (в течение предшествующих 3 недель)
- Недавнее (в течение последних 2-4 недель) внутреннее кровотечение
- Пункция сосудов, не поддающихся компрессии
- Для стрептокиназы/антистрептоплазы: предшествующее применение (до 5 дней) или предшествующая аллергическая реакция на эти препараты
- Беременность
- Активная пептическая язва
- Применение антикоагулянтов в настоящий момент-Варфарин, Фенилин, Синкумар и др.: чем выше МНО, тем выше риск кровотечения
- Возраст старше 75 лет

Согласие больного (на введение тромболитического препарата согласен. О прямом и побочном действии препарата информирован) _____

(подпись больного или его родственников)

Схема тромболизисной терапии:

1. Введение метализе (*тенектеплаза*):

Доза рассчитывается в зависимости от массы тела, вводится внутривенно однократно в течении 5-10 секунд.

ДОЗА	МАССА ТЕЛА	ВЫБОР ДОЗЫ
6 млл (6 тыс. ЕД 30 мг метализе)	при менее 60 кг	
7 млл (7 тыс. ЕД 35 мг метализе)	при 60-70 кг	
8 млл (8 тыс. ЕД 40 мг метализе)	при 70-80 кг	
9 млл (9 тыс. ЕД 45 мг метализе)	при 80-90 кг	
10 млл (10 тыс. ЕД 50 мг метализе)	при более 90 кг	

НЕ СМЕШИВАТЬ С ГЛЮКОЗОЙ!

2. Проведение инфузии *актилизе* (ТАП) по схеме:

В течении 6 часов от начала развития ангинозного приступа.

До начала лечения	Болюс	Инфузия	Инфузия
5000 МЕ гепарина в/в + в/в инфузия 1000 МЕ/ч. (25000 МЕ в 400 мл. физ. р-ра. со скоростью 16 мл/ч.)	15 мг. в 5 мл. р-ра. 1– 2 мин.	50 мг. в 100 мл. р-ра. 30 мин.	35 мг. в 100 мл. р-ра 60 мин.

В течении 6 – 12 ч. от начала развития симптомов.

До начала лечения	Болюс	Инфузия	Инфузия
5000 МЕ гепарина в/в + в/в инфузия 1000 МЕ/ч. (25000 МЕ в 400 мл. физ. р-ра. со скоростью 16 мл/ч.)	10 мг в 5 мл. р-ра 1-2 мин.	50 мг. в 100 мл. р-ра 60 мин	40 мг. в 100 мл. р-ра. 120 мин.

Дайте пациенту выпить 160-300мг аспирина.

Введите гепарин (4000 ЕД гепарина внутривенно, при массе тела более 67 кг и более – 5000 ЕД гепарина внутривенно. Не следует назначать начальную дозу гепарина пациентам уже получающим гепарин)

Дайте пациенту 300 мг клопидогреля

Введите тромболитик

Время начала инфузии тромболитика:

Особенности течения тромболизиса:

Признаки реперфузии:

Состояние после проведенной тромболитической терапии:

Дата: Врач СМП

Дежурный врач ОРИТ:

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Михин В.П.^{1*}, Хлебодаров Ф.Е.²

¹Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, Курск; ²ФГУЗ — Медсанчасть УВД по Курской области, Курск

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 35,9% смертей среди мужчин и 38,2% — среди женщин. Показатели смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [45, 50]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения, то в нашей стране наблюдался до 2008 года рост указанных параметров и лишь в последние два года регистрируется их незначительное снижение, наряду с “омоложением” в нашей стране сердечно-сосудистой патологии [3, 49, 69, 105, 107].

В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) — (68%) и мозговой инсульт (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии, непосредственный вклад которой в смертность от болезней системы кровообращения у лиц среднего возраста составляет более 40%, так как высокое артериальное давление в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз — от мозгового инсульта [4, 50, 66, 92].

Несмотря на появление новых антиангинальных и гипотензивных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет около 59% от числа больных — 53% мужчин и 63% женщин) эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [3, 50, 51]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001 году Правительственная программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ” предусматривает создание новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [47].

Миокард и сосудистое русло являются при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) главными мишенями патологических процессов, они же служат основными точками приложения медикаментозной терапии.

В основе формирования клинических и морфо-функциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нару-

шения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий и, тем самым, снижающих потребность миокарда в кислороде путем уменьшения ЧСС [8].

Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [38, 56]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи АТФ, промежуточных субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, так как указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [19].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего угнетается более кислородопотребный путь синтеза АТФ из свободных жирных кислот. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется, из расчета на одну молекулу АТФ, на 30% кислорода меньше, чем для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17, 18, 21, 80].

Другим представителем этой группы является Милдронат, блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым, снижая карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии [5, 12, 84, 99]. Преимущества Милдроната заключается в том, что последний опосредованно тормозит β -окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя в них транспорту жирных кислот. При этом, в отличие от триметазидина, при приеме Милдроната в митохондриях

не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, предшествующих их β -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [31].

Таким образом, Милдронат является метаболически более “чистым” препаратом, не “загрязняющим” митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать препарат при хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности [43, 52, 77, 98, 103].

Альтернативные точки приложения имеет другой представитель кардиоцитопротекторов — Мексикор, уменьшающий потребность клетки в кислороде за счет стимуляции гликолиза, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы, путем активации сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондриях, активации окислительных процессов в цитохромной цепи, не препятствуя при этом окислению жирных кислот. Препарат обладает также собственной антиоксидантной активностью [86].

Активация свободнорадикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [1, 9, 29, 38, 88]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота, уменьшая чувствительность NO- и барорецепторов сосудистой стенки. Кроме того, свободнорадикальная модификация липопroteидов низкой плотности и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [32, 67, 75, 100].

Проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность цитопротектора Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, в положительном действии на толерантность к физической нагрузке, уменьшении клинических проявлений стенокардии, снижении потребления нитратов [13, 23, 48, 76, 73, 74, 78, 79, 86].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия, следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при артериальной гипертензии, что создает

условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности гипотензивных средств, развития атеросклеротического поражения артериального русла [10, 24, 70, 87, 89, 90, 102].

В настоящее время под эндотелиальной дисфункцией понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелий-зависимым вазодилаторам, в первую очередь, к оксиду азота [53, 108]. Нарушение функций сосудистого эндотелия, ведущее к ремоделированию сосудистой стенки при артериальной гипертензии, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопroteидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток [68].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет оксид азота. Оксид азота является самым мощным эндогенным вазодилатором. Воздействуя на гуанилатциклазу, оксид азота увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [13, 28, 37, 82, 83, 101]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации оксида азота [71]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) — высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [57, 60, 81, 85].

В развитии эндотелиальной дисфункции и последующем ремоделировании сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. Развитие дисфункции эндотелия при гипертонической болезни сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленного воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [26, 30, 46, 91, 93, 96], поэтому коррекция свободнорадикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции.

В этой связи для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия и торможения процессов свободнорадикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, так как наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину. В результате активизируется синтез оксида азота, что обуславливает вазопротективный и антиоксидантный эффекты Милдроната [15, 31, 39, 40, 41, 72, 92].

Установлено, что Милдронат уменьшает перифери-

Таблица 1

Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины комплекса интима-медиа у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ($M \pm m$)

Период	Используемый препарат	ЭЗВД (%)	Толщина КИМ (мм)
До лечения	эналаприл и Милдронат	5,5+1,9	0,96+0,07
	эналаприл и триметазидин	5,4+1,4	0,97+0,03
	эналаприл	5,5+2,0	0,96+0,02
1 мес.	эналаприл и Милдронат	12,0+1,80***	0,93+0,06
	эналаприл и триметазидин	9,5+1,4***	0,95+0,03
	эналаприл	9,6+2,0**	0,94+0,02
6 мес.	эналаприл и Милдронат	13,2+1,8***	0,81+0,05***
	эналаприл и триметазидин	10,8+1,5***	0,88+0,02***
	эналаприл	10,9+2,1***	0,87+0,02***
8 мес.	эналаприл и Милдронат	13,3+1,7***	0,79+0,05***
	эналаприл и триметазидин	11,4+1,3***	0,87+0,02***
	эналаприл	11,1+2,0***	0,86+0,02***

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

ческое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали проведенные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при гипертонической болезни в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению числа лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность к физической нагрузке. Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [5, 14, 22, 25, 31, 33, 35, 40, 42, 54, 78].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых комплексных рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [61, 62] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные бета-адреноблокаторы, пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут, статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиагинальную эффективность проводимой терапии, достоверно снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах [6] зависимости сокращения частоты ангинозных приступов и потребности в сублингвальных нитратах найдено не было (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут и 1000 мг/сут).

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II, в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Основной задачей исследования являлась оценка эффективности Милдроната в отношении симптомов ИБС и влияния Милдроната на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов

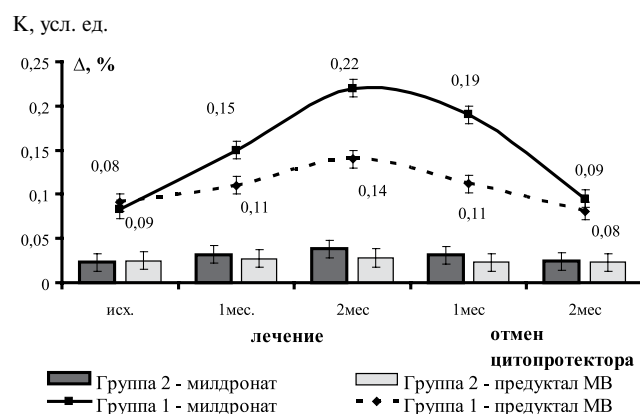


Рис. 1. Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (группа 1) и выраженной (группа 2) исходной дисфункцией сосудистого эндотелия на фоне антиагинальной терапии в сочетании с Милдронатом® либо триметазидином.

Таблица 2

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ($M \pm m$)

Период	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	эналаприл и Милдронат	155,8±2,5	114,4±1,8	0,98±0,03	62,4±1,8
	эналаприл и триметазидин	156,6±2,6	113,1 ± 1,6	0,98±0,02	62,1 ± 1,5
	эналаприл	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	эналаприл и Милдронат	148,6±2,7***	110,4±1,8**	1,18±0,02***	63,3±1,4
	эналаприл и триметазидин	147,7±2,6***	111,1 ± 1,6	1,06±0,02***	62,9±1,4
	эналаприл	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	эналаприл и Милдронат	129,7±3,0***	96,4±2,4***	1,47±0,03***	66,4±1,0***
	эналаприл и триметазидин	140,3±2,8***	101,5±1,6***	1,20±0,02***	64,0±1,1
	эналаприл	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	эналаприл и Милдронат	127,9±2,8***	93,4±2,3***	1,51±0,03***	65,9±1,0**
	эналаприл и триметазидин	137,2±2,7***	98,8±1,8***	1,24±0,02***	64,5±0,9*
	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.

Европейского союза о I – IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах в четырех странах – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовало 278 пациентов обоего пола, с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II–III класса (Canadian Cardiovascular Society). Период исследования составил 13 месяцев: 4 недели подготовительного периода и 12 месяцев рандомизированной терапии – двойного слепого лечения. Основным объективным методом изучения толерантности пациентов к физической нагрузке был выбран метод велоэргометрии.

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение (бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина).

Через 12 месяцев терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило $55,05 \pm 88,01$ секунды и $7,78 \pm 13,90$ W в группе пациентов, принимавших Милдронат, и $0,79 \pm 68,21$ секунды и $0,10 \pm 12,40$ W в группе получавших плацебо (различия между группами были значимыми для обоих показателей, $p < 0,001$).

Через 12 месяцев время до возникновения депрессии сегмента ST на ≥ 1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с $425,63 \pm 160,97$ до $483,83 \pm 193,99$ секунд и с $460,50 \pm 155,51$ до $490,50 \pm 207,27$ секунд, в то время как в группе плацебо – с $398,98 \pm 45,75$ до $425,98 \pm 159,12$ секунд и с $443,29 \pm 148,23$ до $443,06 \pm 168,91$ секунд (т. е. практически не изменилось), различия между группами были статистически значимы ($p=0,01$ и $p=0,044$).

При длительном применении в течении 12 месяцев Милдронат хорошо переносился больными, не было выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с приме-

нением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности эндотелиальной дисфункции – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига K у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рис.1) – установлено, что значение K достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе возрастал с $7,7 \pm 0,5\%$ до лечения, до $9,4\% \pm 0,3$ ко 2-му мес терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции эндотелия (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе менее 3,0) препарат не оказывал ощутимого влияния на коэффициент эндотелиальной дисфункции и прирост диаметра артерии. Препарат сравнения триметазидин (70 мг/сут) не оказывал ощутимого влияния на параметры дисфункции сосудистого эндотелия при любых степенях эндотелиальной дисфункции.

При оценке динамики параметров эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы ($r=0,756$, $p<0,05$). В тоже время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO – нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией сочетались со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация

диеновых конъюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-х месячной терапии Милдронатом сократилась на 35%.

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка. В отдельных работах [6] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната у больных со стабильной стенокардией. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 недель у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной базовой терапией приводило к более выраженному увеличению, по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, физической толерантности — величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 79%, в группе сравнения — лишь на 55%, увеличению фракции выброса и ударного объема — на 10%, в отличие от 5% в группе сравнения, увеличению времени циркулярного укорочения волокон левого желудочка на 22%, в группе сравнения — на 15%.

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, так как проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием “оглушенного миокарда” с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [104, 97].

Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [106]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [95]. Для коррекции вышеописанных патологических изменений важное значение имеет нормализация метаболизма кардиомиоцитов, что и было подтверждено результатами клинического исследования, проведенного на базе Российского государственного медицинского университета.

В исследовании участвовало 149 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациентам первой группы (n=79 человек) к лекар-

ственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии, применяемой для лечения стабильной стенокардии (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы АПФ, антиаритмики), был добавлен препарат Милдронат (“Grindex”, Латвия) в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторую группу (контрольную) составили 70 человек, которые не получали лекарственных препараты метаболического действия. При оценке индекса нарушения локальной сегментарной сократимости левого желудочка (ИНЛС), проведенного до ангиопластики и на 2-3 день после ее выполнения, было установлено, что применение Милдроната приводило к снижению ИНЛС на 15% после КШ, в то время как в группе сравнения, не получавшей Милдронат, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения Милдроната ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения — на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения — на 12%.

Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило сразу после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12%, в то время как достоверного изменения фракции выброса левого желудочка в группе сравнения в первые дни после операции не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости левого желудочка. При коронарной ангиопластике включение Милдроната в состав предоперационной и послеоперационной терапии позволяет ускорить восстановление сократительной функции миокарда на фоне улучшения коронарного кровотока и тем самым повышает эффективность коронарной реваскуляризации. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики. Однако в группе больных, получавших Милдронат, таких случаев при КШ было выявлено лишь у 10% пациентов, а в группе сравнения — у 45% больных. Эффект появления новых зон гипокинеза при ангиопластике может быть обусловлен активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии, вследствие восстановления кровотока в зоне артерии, подвергшейся реваскуляризации и развитием окислительного стресса на фоне реперфузионного синдрома [35].

Как показали дальнейшие исследования, во время операции в группе сравнения наблюдалось значительное (до 40%) повышение в крови вторичных продуктов деградации липопероксидов — малонового диальдегида (МД), сохраняющегося на высоком уровне в течение первых

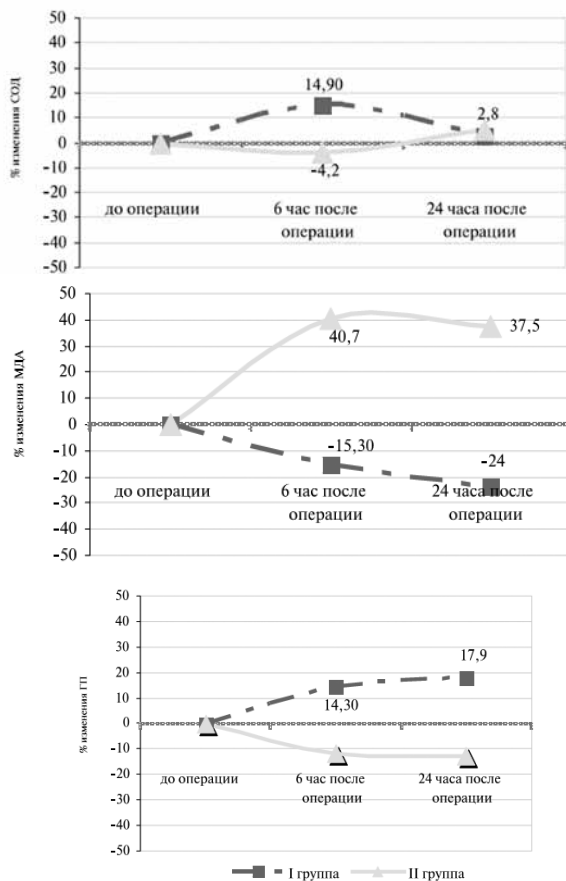


Рис. 2. Содержание малонового диальдегида (МДА), активность, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) у больных стабильной стенокардией в период коронарного шунтирования при лечении Милдронатом®.

суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса. При этом активность ключевых антиоксидантных ферментов эритроцитов увеличивается незначительно (рис.2) [2].

Сахарный диабет является одним из ведущих факторов риска прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежат внутриклеточные нарушения метаболизма. Сахарный диабет существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению эндотелиальной дисфункции, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксических процессов в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению окислительного стресса на фоне значительного снижения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении хронической сердечной недостаточности [7,27,54]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом представляется оправданным.

Так, в рандомизированное исследование [16] было включено 100 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страда-

ющих ИБС – ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. При необходимости назначались мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена проводилась моно- или сочетанная терапия гликлазидом и метформином. Половине больных лечение дополнялось Милдронатом® 1000 мг/сут в течение 3-х мес.

Итоги исследования показали, что качество жизни, по результатам Миннесотского опросника, и толерантность к физическим нагрузкам, по результатам теста с шестиминутной ходьбой, у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат, увеличилось, соответственно, на 20% и 26,5%, а в группе сравнения – на 10% и 18,0% ($p < 0,05$), при этом улучшение качества жизни происходило, в основном, за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение Милдроната не сопровождалось изменением уровня артериального давления, ЧСС. Была отмечена тенденция снижения, под влиянием Милдроната, концентрации гликированного гемоглобина в крови.

Отмечено положительное влияние Милдроната в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД 2 типа на липидный профиль, что выразилось в снижении уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности ЛПОНП на 26,9% и 27,1%, соответственно, в контрольной группе достоверных изменений параметров липидного профиля отмечено не было.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиоксидантных ферментов в эритроцитах: каталазы – на 18%, супероксиддисмутазы (СОД) – на 12%, в группе сравнения изменений активности указанных энзимов не обнаружено. Динамика активности антиоксидантных ферментов сопровождалась снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация диеновых конъюгатов сократилась на 41%, в группе сравнения – лишь на 20%.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных сахарным диабетом второго типа с автономной кардиальной нейропатией (АКН) показала [20], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД 2 типа с АКН Милдронат через 16 недель наблюдения уменьшал нарушения variability сердечного ритма, что выразилось в увеличении SDNN на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшении SI регуляторных систем на 28% ($p < 0,05$); в группе сравнения значение SDNN увеличилось только на 20%, SI – сократилось лишь на 12%.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих сердечного ритма было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Терапия Милдронатом оказала достоверное воздействие только на величину LF — на 31%, в отличие от группы сравнения, где значение изменилось лишь на 7%, при этом значение HF в обеих группах изменилось равнозначно — выросло на 30%. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом.

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АЖН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато-парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у этой категории больных.

В исследовании была подтверждена способность Милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, что подтверждалось снижением степени тяжести сердечной недостаточности и улучшением качества жизни пациентов.

В ряде работ [44,59] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей бета-адреноблокаторы, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Как говорилось выше, в последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении артериальной гипертензии. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при артериальной гипертензии (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, ангиопатиям, склеротическому поражению артериального русла, ремоделированию левого желудочка с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитию сердечной недостаточности. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов мишеней, применение цитопротекторов при артериальной гипертензии действительно представляется актуальным.

Клиническая реализация указанных перспектив использования цитопротекторов у больных артериаль-

ной гипертензией явилось исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности Милдроната у больных артериальной гипертензией, оптимизации процессов деремоделирования отдельных органов-мишеней и повышения эффективности гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных гипертонической болезнью [63].

В рандомизированное исследование включено 60 больных АГ II стадии, II ст. тяжести, не получавшие до скрининга постоянной гипотензивной терапии, которые были распределены на три группы по 20 человек (критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ). Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД, в дальнейшем терапия эналаприлом продолжалась в течение всего срока исследования. С 11-х суток пациентам первой группы назначался Милдронат (750 мг/сут), второй — триметазидин (70 мг/сут), в третьей (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Доза эналаприла для каждого пациента определялась достижением целевого уровня АД. На 6-й мес исследования цитопротекторы отменяли. Применение гипотензивной терапии у всех больных привело к снижению в крови уровня липопероксидов, однако в группе, принимавшей Милдронат, уровень ДК снизился более существенно (на 31%), чем в группах сравнения (около 20%). Изменение активности свободнорадикальных процессов сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, величина эндотелий-зависимой вазодилатации была достоверно выше (табл.1).

Применение Милдроната на фоне гипотензивной терапии не только усиливало вазодилатирующую активность сосудистого эндотелия, но и увеличивало ангиопротективный эффект терапии: толщина комплекса интима-медиа при лечении Милдронатом сократилась на 16,2%, при монотерапии эналаприлом и терапии эналаприлом и триметазидином, соответственно, лишь на 9,5 % и 9,7%.

Применение Милдроната у больных АГ в сочетании с эналаприлом усиливало гипотензивный эффект последнего, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, способствовало нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем при монотерапии ИАПФ.

В работе доказано, что включение кардиопротектора Милдроната в комплексную терапию, способствует, в результате 6-месячного лечения, деремоделированию левого желудочка и улучшению его диастолической функции. Учитывая, что как в основной группе, так и в группах сравнения, достигался целевой уровень АД, то процессы деремоделирования левого желудочка

у больных, получавших сочетанную терапию эналаприлом и Милдронатом, вероятно, не связаны с нормализацией гемодинамики, а обусловлены цитопротективным воздействием на миокард. В частности, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) к 6-му месяцу лечения Милдронатом и эналаприлом снизился на 16,8%, а в группах сравнения снижение составило, соответственно, 10,4% и 10,6%.

Об улучшении диастолической функции левого желудочка у больных с АГ под влиянием Милдроната свидетельствовало большее снижение времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) в отличие от групп сравнения (табл. 2), а также увеличение отношения максимальных скоростей фаз транзитного потока Е/А, увеличение которого к 6 мес терапии происходило в большей степени (на 49%), чем в группах сравнения (на 26–28%, табл.2).

Таким образом, использование Милдроната в составе комплексной терапии при АГ позволяет ускорить нормализацию АД, улучшить суточный профиль, уменьшить проявление эндотелиальной дисфункции, улучшить систоло-диастолическую функцию левого желудочка, способствует ремоделированию левого желудочка, уменьшает морфологические проявления гипертонической ангиопатии, снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, что позволяет использовать препарат в качестве эффективного средства вторичной профилактики гипертонии, прогрессирования поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний.

Острая церебральная дисциркуляция и церебро-васкулярная болезнь является одним из серьезных осложнений АГ. Использование Милдроната (1000 мг/сут

в течение 20 дней) у больных с ишемическим инсультом в остром периоде оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений [34]. В частности, установлено, что при лечении Милдронатом повышение церебральной перфузии (методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) в зонах её изначального снижения, соответствует ишемическим очагам повреждения по данным МРТ. Наиболее значимое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы. Применение препарата способствовало повышению общей активности, внимания; у больных увеличивался темп выполнения заданий, переключаемость, улучшалась память, что обусловлено улучшением нейродинамического фона.

Меньшей динамике в этот период подвергались очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было значимым (двигательные нарушения, дизартрии и моторная афазия).

Приведенные в настоящем обзоре факты свидетельствуют о многогранности фармакодинамики цитопротектора Милдроната, обусловленной его способностью оптимизировать внутриклеточный энергетический обмен, независимо от локализации метаболических нарушений и их этиологии, что определяет возможность клинического применения препарата, независимо от специфики поражения сердечно-сосудистой системы и свидетельствует о перспективности широкого применения Милдроната в терапевтической практике.

Литература

1. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М: Медицина, 1994, 319с.
2. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал, 2009; 1 (75): 31–37.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический журнал, 2006; 4: 45–50.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// Русский медицинский журнал, 1997; 5: 551–558.
5. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда// Клиническая геронтология, 1996; 1: 3–7.
6. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом// Российский кардиологический журнал, 2007; 4 (66): 48–51.
7. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000, 672с.
8. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармарево, 1997; VII, 2: 38–44.
9. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения) М.: Медицина, 1989, 157с.
10. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии// Болезни сердца и сосудов, 2006; 3: 2–9.
11. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний// Международный медицинский журнал, 2001; 3: 9–14.
12. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 23–29.
13. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 135–139.
14. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования// Медицинские новости, 2007; 6: 80–84.
15. Люсов В.А., Савчук В.И., Дулаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 153–158.
16. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса// Российский кардиологический журнал, 2010; 2 (82): 45–51.
17. Чирча С., Фрагасо Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца// Am. J. Cardiol. 1998; 82: 137–139.
18. Костин В.И., Трубникова О.А., Абалмасов В.Г. и др. Влияние триметазидина на коронарный резерв, сократительную функцию

- миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом Х// Клинич. фармакология и терапия, 2001; 10, 4: 78–80.
19. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии// Патол. физиология и эксперим. терапия, 1999; 4, 25–29.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией// Российский кардиологический журнал, 2009, 3 (77): 69–75.
21. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин — новое направление в цитопroteкции миокарда// Клинич. Геронтология, 1998; 1: 65–75.
22. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией// Медицина неотложных состояний, 2007; №1(8): 73–78.
23. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 113–117.
24. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения М.: Ньюдиамед, 2006, 254с.
25. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 159–163.
26. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты// Кардиология, 1998; 6: 4–19.
27. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно — сосудистых заболеваний// Сердечная недостаточность, 2003; 1: 12–15.
28. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности// Русский медицинский журнал, 2002; 10, 1: 11–15.
29. Зотова И.В., Затеишников Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза// Кардиология, 2002; 4: 58–67.
30. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции// Кардиология СНГ, 2006; 4: 267–270.
31. Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО “Grindex”, 2001, 5 с.
32. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999, 291–360.
33. 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: 69–74.
34. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах// Российский кардиологический журнал, 2009; 4(78): 55–63.
35. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната// Российский кардиологический журнал, 2009; 2(76): 54–58.
36. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.06) ТМА Томск, 1990, 23с.
37. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003; 4: 26–30.
38. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994, 58–77.
39. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости// Украинський вісник психоневрології, 2006; 14, вип.2: 99–103.
40. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза// Российский кардиологический журнал, 2009; 1: 49–56.
41. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России, 2003, 24с.
42. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната// Фарматека, 2005; 13: 99–104.
43. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки// Медицинские новости, 2008; 11: 7–13.
44. Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии// Российский кардиологический журнал, 2010; 1 (81): 82–84.
45. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002; 3: 4–8.
46. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилгородская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2009; 1: 4–9.
47. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 “О федеральной целевой программе “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации”// Собрание законодательства Российской Федерации, 2001; 31: 3280.
48. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда// Терапевт. арх., 1996; 4: 20–28.
49. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов// Кардиология, 2001; 4: 39–42.
50. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 6, ч. 1: 15–24.
51. Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003–04 по 2005–07 гг// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2008; 6, Прил. 1: 75.
52. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС// Артериальная гипертензия, 2003; 9, 4: 124–127.
53. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни// Артериальная гипертензия, 2003; 9, 6: 202–205.
54. Балаболкин М.И., Кремниевская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа// Кардиология, 2004; 7: 90–97.
55. Сальников С.Н., Буторов В.Н., Бугаев А.С. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике// Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: научные труды ЦКБ МПС РФ, 2002; 6: 474–486.
56. Светлова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты: автореф. дис. канд. мед. наук, Купавна, 1994, 39с.
57. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией// Медицинский Вестник Эребуни, 2007; № 1(29): 85–91.
58. Семенова Г.Г., Кокорева Л.В. Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов// Российский кардиологический журнал, 2007; 2 (64): 77–82.
59. Николентко Т.А., Михин В.П., Савельева В.В. Сравнительная антиаритмическая активность мексикора и милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН, Курск, 2009; 2: 73–75.
60. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. и др. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс// Русский медицинский журнал, 2009; 17, 8: 548–551.
61. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения.// Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004; 3: 57–59.

62. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией// Российский кардиологический журнал, 2009; 6 (80): 34–38.
63. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом// Российский кардиологический журнал, 2009; 5: 46–50.
64. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние кардиопротекторов Мексикора и Милдроната на гипотензивную эффективность метопролола у больных артериальной гипертензией// Фарматека, 2009; 15: 95–99.
65. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией// Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”, 2009; 2: 125–129.
66. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): автореф. дис. д-ра мед. наук: (14.00.06.), ФГУ ГНИИ ЦМ Росздрава, М. 1999, 46с.
67. Затеишников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца// Кардиология, 2000; 40, 2: 14–17.
68. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? //Русский медицинский журнал, 2001; 9, 2: 88–90.
69. Школьников В.М., Милле Ф., Вален Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970–1993 годах: анализ и прогноз. М.: Фонд “Здоровье и окружающая среда”, 1995, 126с.
70. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия, 2002; 2: 45–49.
71. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента// CONSILIUM—MEDICUM, 2001; 3, 2: 61–65.
72. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца?// Рецепт, 2000; 5: 131–134.
73. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing// Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 33:205–207.
74. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine—propranolol compared with isosorbide dinitrate—propranolol in patients with stable angina// Clin. Drug Invest. 1997; 13: 116–122.
75. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease// N. Engl. J. Med. 1997; 337: 408–416.
76. Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST—segment analysis// Eur. Heart J. 1998; 19: 365.
77. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium—dependent inhibition of platelet aggregation// Brit. J. Pharmacol. 1986; 88: 411–415.
78. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET—88, a —butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts// Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1996; 331(2): 163–178.
79. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats// Fun-dam. Clin. Pharmacol. 1999; 13, 5: 521–526.
80. Michaelides A, Vyssoulis G, Bonoris P, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta—blocker treatment// Cur. Ther. Res. 1989; 3: 342–347.
81. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria// J. Radiographics. 1988; 8: 487–506.
82. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium—derived relaxing factor inhibits platelet activation// Naunyn—Schmiedeberg’s Arch Pharmacol 1987; 336: 562–566.
83. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium// Clin. Chem. 1998; 44: 1809–1819.
84. Skarda I, Dzerve V, Klincare D, et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure//1st Intern. Meet. “Heart Failure ‘95”: Abstr. (Apr. 1–4 1995, Amsterdam): 10.
85. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997; 96: 1432–1437.
86. Dalla—Volta S, Maraglino G, Della—Valentina P, et al. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double—blind, crossover study// Cardiovasc. Drugs and Therapy. 1990; 4: 853–860.
87. Cowley AW Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension// Am. J. Med. 1980; 68(6): 906–916.
88. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants// CRC Press, New York, 2002, 185p.
89. Folkow B. “Structural factor” in primary and secondary hypertension// Hypertension. 1990; 16(1): 89–101.
90. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension// Physiol. Rev. 1982; 62: 347–504.
91. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace// Circulation. 2006; 113: 1708–1714.
92. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3—(2,2,2—trimethylhydrazinium) propionate, gamma—butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol—induced mitochondrial dysfunction// Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. 1999; 64: 157–160.
93. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure// Jam. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1352–1356.
94. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment// JAMA. 1996, 275(20): 1571–1576.
95. Lopaschuk GD et al. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы — новые подходы к лечению ишемической болезни сердца// Медикография 1999; 21, 2: 21–28.
96. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts// Chest. 2001; 120: 2035–2046.
97. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning an NHLBI workshop// Circulation 1998; 97: 1848–1867.
98. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion//Circulation. 1986; 74: 693–702.
99. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent// Drugs Fut. 1996; 21, 1: 87.
100. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion// Circ. Res. 1995; 77: 510–518.
101. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium—dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF—dependent protein phosphorylation// Nature. 1983; 306: 174–176.
102. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension// J. Hypertens. 2001; 19: 921–930.
103. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications// Circulation. 1990; 81: 1161–1172.
104. Ferreira R, Burgos M, Llesuy S, et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia// Ann.Thorac.Surg. 1989; 48: 77–84.
105. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998// Hypertension. 2001; 38: 827–832.
106. Taetmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy// Am.J.Cardiol. 1998; 82: 54k–60k.
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report// JAMA. 2003; 289(19): 2560–2572.
108. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension// J. Hypertens. Suppl. 1996; 14(5): 83–93.

Поступила 15/06 — 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

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

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ БЕТА-БЛОКАДЫ И ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА

Otto Kamp,¹ Marco Metra,² Silvia Bugatti,² Luca Bettari,² Alessandra Dei Cas,³ Natalia Petrini,² Livio Dei Cas²

¹Department of Cardiology, Institute for Cardiovascular Research VU, VU University Medical Center, Амстердам, Нидерланды; ²Section of Cardiovascular Disease, Department of Experimental and Applied Sciences, University of Brescia, Faculty of Medicine, Брешиа, Италия; ³Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, University of Parma, Парма, Италия

Небиволол является антагонистом β -адренергических рецепторов третьего поколения (β -блокатором) с высокой селективностью по отношению к β_1 -адренергическим рецепторам. Кроме того, он вызывает вазодилатацию, влияя на механизм образования в эндотелии L-аргинина/оксида азота (NO). Этот двойной механизм действия лежит в основе многих гемодинамических свойств небиволола, которые включают снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД), а также улучшение систолической и диастолической функции сердца. Снижение АД обусловлено тем, что NO-опосредованный эффект небиволола уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивает ударный объем при сохранении сердечного выброса. Поток-зависимая вазодилатация и резерв коронарного кровотока также возрастают при приеме небиволола. Другие гемодинамические эффекты включают благоприятное влияние на давление в легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии, толерантность к физической нагрузке и фракцию выброса левого желудочка. Кроме того, небиволол, в отличие от традиционно используемых β -блокаторов, не оказывает негативного влияния на липидный обмен и чувствительность к инсулину. Доказанные благоприятные гемодинамические эффекты небиволола реализуются в улучшении клинических исходов у больных артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью. У пациентов с артериальной гипертензией частота возникновения брадикардии при использовании небиволола ниже, чем при применении других используемых в настоящее время β -блокаторов. Это свойство небиволола, наряду с периферической вазодилатацией и NO-опосредованными антиоксидантной активностью и нормализацией функции эндотелия, лежит в основе более эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, было продемонстрировано, что небиволол обладает хорошим профилем переносимости, особенно в отношении типичных для β -блокаторов осложнений (например, утомляемость и сексуальная дисфункция). Результаты исследования SENIORS* (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) показали, что применение небиволола, по сравнению с плацебо, сопровождается достоверно меньшей частотой основной конечной

точки — смертности от всех причин и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Терапия небивололом, как было показано, не только клинически эффективна, но и экономически выгодна. Таким образом, небиволол является эффективным и хорошо переносимым препаратом, обладающим рядом преимуществ по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами. Данные преимущества обусловлены влиянием небиволола на высвобождение NO, который, в свою очередь, оказывает уникальное гемодинамическое действие, обладает кардиопротективным эффектом и определяет хорошую переносимость препарата.

Антагонисты β -адренергических рецепторов (β -блокаторы) играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний — таких, как артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. В последнее время была пересмотрена роль традиционно применяемых β -блокаторов в отношении терапии артериальной гипертензии [1, 2]. Эти препараты более не рекомендуются в качестве средств первого или второго выбора при лечении больных артериальной гипертензией [3]. В то же время представители третьего поколения β -блокаторов с β_1 -адренергической рецепторной селективностью — такие, как небиволол, успешно используются у пациентов с артериальной гипертензией [4–11], сердечной недостаточностью [12, 13] и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [12, 13].

В данном обзоре рассматриваются преимущественно гемодинамические эффекты небиволола, а также другие дополнительные свойства, отличающие его от обычных β -блокаторов и способные объяснить благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Вначале представлена общая характеристика гемодинамических и других эффектов небиволола, после чего эти эффекты рассматриваются в контексте лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

1. Механизм действия

1.1 Различия между β -блокаторами

β -блокаторы различаются по целому ряду фармакологических свойств, таких как внутренняя симпатомиметическая активность, селективность по отношению к β_1 и/или β_2 -рецепторам и периферическая

* — исследование выполнено на оригинальном небивололе производства Берлин-Хеми/Менарини.

вазодилатация [14–16]. Внутренняя симпатомиметическая активность рассматривается как нежелательное свойство, поскольку избыточная симпатическая стимуляция оказывает неблагоприятное воздействие на сердце. В то же время рецепторная селективность и периферическая вазодилатация являются важными положительными свойствами β -блокаторов.

Одним из основных различий между β -блокаторами является селективность по отношению к β_1 -адренергическим рецепторам. К β_1 -селективным препаратам относятся метопролол, бисопролол, атенолол и обладающий максимальной селективностью небиволол. Поскольку β_1 -адренергические рецепторы преимущественно располагаются в сердце, селективность по отношению к данному подтипу рецепторов снижает риск побочных эффектов, связанных с блокадой β_2 -адренергических рецепторов легких и кровеносных сосудов. В подавляющем большинстве случаев отрицательные эффекты симпатической стимуляции опосредуются через возбуждение β_1 -адренергических рецепторов [17–18], тогда как стимуляция β_2 -адренергических рецепторов оказывает потенциально благоприятное действие. Последнее включает подавление апоптоза и ремоделирования ЛЖ, а также другие благоприятные эффекты на состояние кардиомиоцитов [14, 19, 20]. Рецепторная селективность зависит от дозы, снижаясь либо исчезая при использовании высоких доз препарата. С другой стороны, более благоприятное действие карведилола, по сравнению с метопрололом, на функцию ЛЖ [21] и клинические исходы [22] у больных с сердечной недостаточностью, по-видимому, не объясняется различиями в рецепторной селективности. Наиболее вероятной причиной представляется различие в других свойствах этих препаратов, таких как особенности связывания с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, а также антиоксидантная и антипролиферативная активность [14, 15].

Сопутствующая периферическая вазодилатация является важной особенностью β -блокаторов третьего поколения, таких как карведилол и небиволол. Вазодилатация достигается вследствие одновременной блокады α_1 -адренорецепторов (лабеталол и карведилол), либо за счет стимуляции высвобождения оксида азота (NO) (небиволол) [22]. Вазодилатация позволяет добиться большей эффективности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность. Это связано со снижением периферического и коронарного сосудистого сопротивления и уменьшением постнагрузки ЛЖ. Наличие периферической вазодилаторной активности также может улучшать переносимость препарата пациентами с сопутствующей патологией периферических сосудов.

1.2 β_1 -адренергическая рецепторная селективность

Небиволол является липофильным β -блокатором третьего поколения, состоящим из рацемической смеси *d* и *l*-небиволола [24, 25]. В отличие от других β -блокаторов, небиволол обладает уникальным сочетанием β_1 -селективного действия и вазодилаторного эффекта, связанного с высвобождением NO. В первую очередь, небиволол является высокоселективным β -блокатором с выраженной селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам. Относительная селективность небиволола к β_1 -адренорецепторам миокарда [выраженная как $K_i(\beta_2)/K_i(\beta_1)$] составляет 40,7, что значительно выше, чем относительная селективность бисопролола (15,6), метопролола (4,23), карведилола (0,73) и буциндолола (0,49) [24, 26].

1.3 Высвобождение оксида азота

Вторым основным механизмом действия небиволола является NO-опосредованная вазодилатация [17, 23, 25–28], возможно, связанная со стимуляцией β_3 -адренорецепторов [23, 28–31]. Эти рецепторы традиционно связывали с метаболическими эффектами симпатической стимуляции (липолиз в адипоцитах, чувствительность к инсулину). В последнее время были описаны и другие, более важные эффекты, обусловленные большей экспрессией данных рецепторов в тканях периферических сосудов и сердца [23, 28–31]. В частности, в периферических сосудах β_3 -адренорецепторы экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, в которых они стимулируют эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), что сопровождается повышенным высвобождением NO. Синтезируемый эндотелием NO может паракринным способом вызывать релаксацию кардиомиоцитов и улучшать наполнение левого желудочка. Другие β_3 -адренорецепторы локализованы в кардиомиоцитах, где они оказывают отрицательное инотропное действие, обусловленное сопряжением G- α -I с NOS и NO-опосредованным ингибированием β_1 и β_2 -адренергических эффектов на сердечную мышцу [31]. Таким образом, стимуляция β_3 -адренорецепторов вызывает NO-опосредованную вазодилатацию, увеличение податливости миокарда (вследствие паракринных эффектов NO, высвобождаемого в эндокарде) и ослабление инотропного действия при стимуляции β_1 и β_2 -адренорецепторов. Эти механизмы могут играть положительную роль за счет уменьшения нагрузки на сердце, улучшения наполнения желудочков и защиты миокарда от неблагоприятных последствий избыточной симпатической стимуляции.

В экспериментальных исследованиях было показано, что вызываемое небивололом высвобождение NO, по всей видимости, связано со стимуляцией β_3 -адренорецепторов [31]. Небиволол дозозависимо увеличивал активность фосфолипазы A_2 и стимулировал выработку внутриклеточного аденозина моно-

фосфата (цАМФ) в эндотелиальных клетках [31]. Стимуляция синтеза цАМФ не подавлялась под действием пропранолола (антагониста β_1/β_2 -адренорецепторов) и бутамина (селективного антагониста β_2 -адренорецепторов) [31]. В то же время бупранолол — антагонист β_1 , β_2 и β_3 -адренорецепторов — снижал уровень цАМФ в клетках при воздействии небиволола, что указывало на роль β_3 -адренорецепторов в NO-опосредованном вазодилаторном эффекте небиволола [31]. Усиление высвобождения NO после приема небиволола вызывает периферическую вазодилатацию, улучшает эндотелиальную функцию и оказывает антиоксидантное действие.

β_1 -селективная антагонистическая активность и β_3 -рецепторное агонистическое действие небиволола также связаны с благоприятными метаболическими эффектами этого препарата, в том числе повышением чувствительности к инсулину [32, 33]. Детальное обсуждение этих эффектов выходит за рамки данного обзора; однако следует отметить, что эти свойства отличают небиволол от традиционно применяемых β -блокаторов, которые способны снижать чувствительность к инсулину и неблагоприятно влиять на липидный профиль [34].

Так, в одном двойном слепом исследовании с использованием параллельных групп было показано достоверное снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне лечения небивололом, в отличие от повышения, ожидаемого на фоне применения обычных β -блокаторов [35]. Сходным образом контролируемые исследования показали, что небиволол, в отличие от традиционно используемых β -блокаторов, таких как атенолол и метопролол, способен благоприятно влиять на чувствительность к инсулину, показатели перекисного окисления, плазменные уровни адипонектина и растворимого селектина у больных с гипертензией и/или сахарным диабетом [32, 33, 36, 37]. Предполагается, что эти метаболические эффекты небиволола, как и высвобождение NO, реализуются при стимуляции β_3 -адренорецепторов [30]. В табл.1 перечислены возможные механизмы, лежащие в основе благоприятных эффектов небиволола.

2. Гемодинамические эффекты небиволола

2.1. Частота сердечных сокращений

Подобно другим β -блокаторам, небиволол снижает частоту сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке. Частота сердечных сокращений в покое снижается под действием небиволола в той же степени, либо несколько меньше [30], что и при назначении других β -блокаторов (например, биспролола, метопролола или атенолола). Кроме того, снижение частоты сердечных сокращений при максимальной физической нагрузке под действием

Таблица 1

Краткий обзор гемодинамических свойств небиволола (воспроизведено с изменениями и разрешением из Moen и Wagstaff [38])

↓ Артериальное давление
↓ Частота сердечных сокращений
↑ ФВЛЖ (улучшение систолической функции)
↑ Отношение Е/А (улучшение диастолической функции)
↑ Ударный объем
Сохранение сердечного выброса
↓ Масса ЛЖ
↓ Сосудистое сопротивление
Улучшение эндотелиальной функции
↓ Жесткость крупных артерий
↓ Агрегация тромбоцитов
Не влияет на толерантность к физической нагрузке и потребление кислорода
Не влияет на углеводный и липидный обмен

Примечание: Е/А — отношение ранней и поздней пиковой предсердной скорости наполнения; ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ↓ — уменьшение; ↑ — увеличение.

небиволола менее выражено, чем под действием других β -блокаторов [39–41].

Таким образом, небиволол может оказывать менее неблагоприятное воздействие на переносимость физической нагрузки, чем другие β -блокаторы [34, 39, 41, 42]. Менее выраженная брадикардия также может объяснять лучшую переносимость небиволола, по сравнению с другими β -блокаторами, и способствовать сохранению сердечного выброса [43]. В одном двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивались эффекты небиволола и атенолола при лечении 25 больных с неосложненной эссенциальной гипертензией. На фоне приема небиволола ударный объем увеличивался с 72 ± 12 до 87 ± 15 мл, в то время как сердечный выброс существенно не менялся ($4,8 \pm 0,7$ и $5,2 \pm 0,5$ л/мин) [44].

2.2. Периферическая вазодилатация и эндотелиальная функция

Экспериментальные исследования показали, что небиволол, в отличие от других β -блокаторов, может снижать периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление (АД) даже при остром введении [45]. Для низких доз небиволола снижение АД не сопровождается изменениями сердечного выброса и ударного объема, либо сочетается с некоторым их возрастанием, в то время как под действием других β -блокаторов (пропранолол, атенолол) эти гемодинамические показатели снижаются. Для высоких доз небиволола может преобладать β -блокаторный эффект, что способно приводить к снижению сердечного выброса и ударного объема, а также к некоторому повышению давления наполнения ЛЖ [45].

Сосудорасширяющие эффекты небиволола были также зарегистрированы у людей. Так, в сравнительном, рандомизированном двойном слепом перекрес-

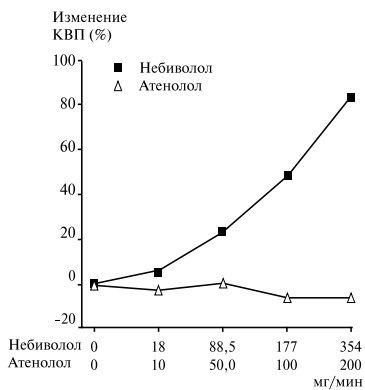


Рис. 1. Нибиволол расширяет кровеносные сосуды предплечья у здоровых мужчин (n=40). Первые результаты, указывающие на механизм действия, связанный с L-аргинин/оксидом азота. (Воспроизведено с разрешением из Cockcroft et al.[50]). КВП – кровоток в сосудах предплечья.

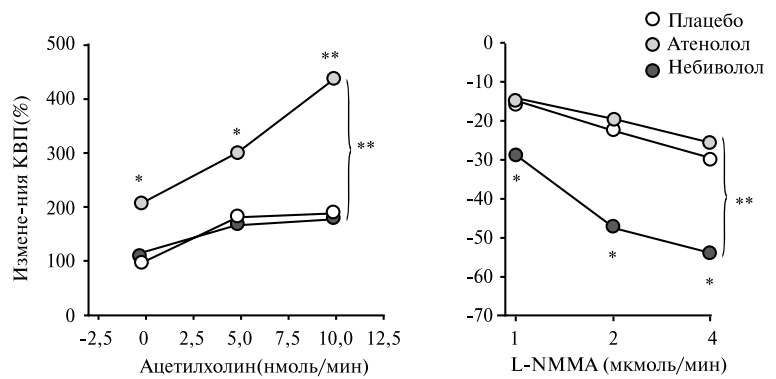


Рис. 2. Нибиволол устраняет эндотелиальную дисфункцию у больных гипертензией (воспроизведено с разрешением из Tzemos et al. [52]). Показатели представлены как «средняя величина ± стандартная ошибка средней величины». КВП – кровоток в сосудах предплечья; L-NMMA – NG-монометил L-аргинин. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ для различий между группами лечения.

тном исследовании небиволол (5 мг/сут) и биспролол (10 мг/сут), назначаемые в течение 2 недель, снижали систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в одинаковой степени. В то же время, лишь небиволол снижал индекс системного сосудистого сопротивления (с 2854 ± 201 до 2646 ± 186 дин $\cdot$ сек $\cdot$ см $\cdot$ 5 $\cdot$ м²; $p < 0,05$) [45]. Периферическая вазодилатация при терапии небивололом связана с высвобождением NO и, таким образом, является маркером улучшения эндотелиальной функции – важного прогностического фактора у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [28, 46-49].

Роль высвобождения NO впервые показал Cockcroft et al.[45], измеряя кровоток с помощью венозной окклюзионной плетизмографии при введении в плечевую артерию различных препаратов. В частности, эффект NG-монометил L-аргинина (L-NMMA), конкурентного ингибитора NOS, на кровоток в сосудах предплечья (КВП) сравнивали с влиянием карбахолина (эндотелий-зависимого агониста) и нитропруссид натрия (эндотелий-независимого вазодилатора). Нибиволол увеличивал КВП на $91 \pm 18\%$ ($n=8$; $p < 0,01$), и этот эффект подавлялся введением L-NMMA (на $65 \pm 10\%$) и карбахолина (на $49 \pm 8\%$). Ингибирование ответа на небиволол с помощью L-NMMA, в свою очередь, снижалось под действием L-аргинина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что небиволол расширяет периферические резистивные сосуды с помощью L-аргинин/NO-опосредованного механизма (рис.1) [50].

Более поздние исследования подтвердили данную гипотезу. В частности, в одном исследовании наблюдали 35 пациентов со стабильным течением коронарной болезни сердца. Нибиволол, назначаемый в течение 4 недель, улучшал показатели поток-зависимой вазодилатации (ПЗВ), по сравнению с исходным уровнем ($5,6 \pm 2,9\%$ против $3,9 \pm 2,7\%$; $p=0,047$). При

этом у пациентов, принимавших атенолол, не наблюдалось увеличения ПЗВ [51].

В другом двойном слепом перекрестном исследовании 12 больных артериальной гипертензией были рандомизированы в группы лечения небивололом (5 мг/сут), атенололом (50 мг/сут) либо комбинацией каждого препарата с бендрофлюметиазидом (12,5 мг/сут) [52].

Стимулируемое и базальное эндотелий-зависимое высвобождение NO определяли с помощью венозной окклюзионной плетизмографии предплечья после внутриаириального введения, соответственно, ацетилхолина и L-NMMA.

Нитропруссид натрия использовали в качестве эндотелий-независимого контроля. Нибиволол/бендрофлюметиазид и атенолол/бендрофлюметиазид в одинаковой степени снижали АД. В то же время, вазодилаторный ответ на введение ацетилхолина возрастал при приеме небиволола/бендрофлюметиазида (максимальное изменение ПЗВ в процентах составляло $435 \pm 27\%$; $p < 0,001$), но не при приеме атенолола/бендрофлюметиазида (рис. 2). Аналогичным образом, эндотелий-зависимый вазоконстрикторный ответ на введение L-NMMA значительно снижался лишь при приеме небиволола. Ответ на введение нитропруссид натрия в обеих группах терапии не различался, что указывало на непричастность эндотелий-независимого механизма [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация небиволола/бендрофлюметиазида, но не атенолола/бендрофлюметиазида, может увеличивать как стимулированное, так и базальное эндотелиальное высвобождение NO и улучшать функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией.

В более позднем исследовании, в которое вошли 40 больных артериальной гипертензией, было показано, что небиволол, но не атенолол, улучшал ПЗВ и снижал плазменный уровень асимметричного диметиларгинина-

на (ADMA) — ингибирующей eNOS аминокислоты естественного происхождения, с достоверной корреляцией между этими двумя эффектами [53]. Кроме того, сыворотка пациентов, получавших небиволол, но не атенолол, снижала уровень ADMA, увеличивала экспрессию диметиларгинин-диметиламиногидролазы 2 (фермента, который избирательно разрушает ADMA) и повышала активность eNOS [53]. Эти результаты подтверждают, что небиволол способен улучшать эндотелиальную функцию у больных артериальной гипертензией, предположительно за счет повышенного распада ADMA, являющегося ингибитором NOS.

Приведенные выше данные указывают на то, что небиволол вызывает вазодилатацию путем влияния на эндотелиальное высвобождение NO. Дисфункция эндотелия является системным нарушением, которое затрагивает как крупные, так и периферические артерии и влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений [47]. Таким образом, можно предположить, что небиволол, по сравнению с традиционно применяемыми β -блокаторами, способен более эффективно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Усиление высвобождения NO на фоне приема небиволола также может объяснять благоприятное влияние препарата на сексуальную функцию. Было показано, что небиволол, но не метопролол, может вызвать активацию eNOS и высвобождение NO в кавернозных телах мышей [54]. При лечении небивололом, по сравнению с другими β -блокаторами, была ниже частота возникновения эректильной дисфункции и нарушений сексуальной функции у больных артериальной гипертензией [55–57]. Таким образом, у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями приверженность к терапии небивололом может быть выше, чем при лечении традиционно применяемыми β -блокаторами.

2.3. Коронарный кровоток

Бета-блокаторы оказывают множественные воздействия на коронарный кровоток. Брадикардия снижает потребление кислорода миокардом и увеличивает продолжительность диастолы — фазы сердечного цикла, во время которой коронарный кровоток максимален. Кроме того, β -блокаторы оказывают прямое влияние на коронарный кровоток. Блокада β_1 и β_2 -адренергических рецепторов с помощью неселективных препаратов может привести к более выраженной стимуляции α_1 -адренергических рецепторов норадреналином (норэпинефрином) и последующей коронарной вазоконстрикции. В то же время, β_1 -селективные препараты, такие как небиволол, могут стимулировать сосудистые β_2 -адренергические рецепторы без одновременной вазоконстрикции [58].

В целом ряде исследований было изучено влияние приема небиволола на резерв коронарного кровотока

(РКК). РКК представляет собой способность коронарного кровотока увеличиваться при возрастании метаболических потребностей миокарда. РКК определяется как разница между кровотоком при гиперемии и в покое. Клинически РКК определяется с помощью перфузионно-визуализационных исследований, а также относительно новых методов чреспищеводной либо трансторакальной доплерографии. Эти методики позволяют определить РКК левой передней нисходящей артерии. Снижение РКК отмечается у больных диабетом, артериальной гипертензией и идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМП), указывая на неблагоприятный прогноз [54]. Множественные механизмы, вызывающие изменения РКК у больных артериальной гипертензией, включают в себя повышение постнагрузки, гипертрофию ЛЖ и эндотелиальную дисфункцию.

Возможности неселективных β -блокаторов для улучшения РКК ограничены в связи с их способностью вызывать вазоконстрикцию за счет антагонизма по отношению к β_2 -адренергическим рецепторам. В то же время сосудорасширяющие свойства небиволола должны способствовать сохранению РКК. Данные клинических исследований подтверждают, что небиволол может улучшать РКК у больных артериальной гипертензией без коронарной болезни сердца и у пациентов с ИДКМП. В частности, при лечении небивололом РКК возрастал у 14 больных с недавно диагностированной артериальной гипертензией при наличии гипертрофии ЛЖ либо без нее [60]. РКК определяли исходно и через 4 недели лечения небивололом (5 мг/сут), с помощью использования низких доз дипиридамола во время доплерографии на уровне дистальных отделов левой передней нисходящей артерии. Лечение небивололом не влияло на скорость коронарного кровотока в покое, однако сопровождалось увеличением коронарной диастолической пиковой скорости после введения дипиридамола ($25,8 \pm 5,1$ против $47,9 \pm 7,3$; $p < 0,03$) и повышением РКК ($2,12 \pm 0,33$, по сравнению с исходным уровнем — $1,89 \pm 0,31$; $p < 0,0001$). У двух третей больных увеличение РКК составляло $\geq 8\%$, что можно расценить как физиологически значимое повышение данного показателя.

В другом сравнительном, перекрестном 8-недельном исследовании, в которое вошли 63 больных артериальной гипертензией, сравнивалось влияние небиволола (5 мг/сут) и атенолола (50 мг/сут) на РКК. По сравнению с исходным уровнем, небиволол вызвал незначительное увеличение РКК (с 2,45 до 2,56; $p = 0,09$), в то время как прием атенолола ассоциировался с достоверным снижением РКК (с 2,46 до 2,21; $p = 0,006$) [61].

Таким образом, в отличие от других β -блокаторов, небиволол оказывает благоприятное влияние на РКК.

Данное влияние, по всей видимости, связано с NO-индуцируемой периферической и коронарной вазодилатацией, а также с уменьшением постнагрузки и снижением конечного диастолического давления в ЛЖ. Данные эффекты могут иметь клиническое значение, поскольку у больных артериальной гипертензией зачастую наблюдается снижение РКК и субэндокардиальная ишемия, вызываемая физической нагрузкой.

У пациентов с ИДКМП также может наблюдаться снижение РКК. Дилатация ЛЖ и эксцентрическая гипертрофия, тахикардия и сниженный градиент давления для коронарного кровотока, как следствие высокого конечного диастолического давления в ЛЖ и/или низкого аортального давления, также могут способствовать развитию субэндокардиальной ишемии, несмотря на неизменные коронарные артерии. Таким образом, повышение РКК является потенциально важной терапевтической целью при лечении сердечной недостаточности. В исследовании Erdogan et al. было показано, что назначение небиволола пациентам с ИДКМП способно достоверно повышать скорость коронарного кровотока после введения дипиридамола и увеличивать РКК (с $2,02 \pm 0,35$ до $2,61 \pm 0,43$; $p < 0,001$) при абсолютном увеличении РКК на 6% у 17 из 21 больного [62].

2.4. Функция левого желудочка (ЛЖ)

Брадикардия, периферическая вазодилатация и улучшение эндотелиальной функции при назначении небиволола сопровождаются улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, что подтверждается результатами целого ряда исследований у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [63, 64].

Эти эффекты небиволола следует оценивать в контексте влияния терапии β -блокаторами на функцию ЛЖ. Как было неоднократно показано, многие β -блокаторы, не обладающие и обладающие дополнительными свойствами (например, метопролол, бисопролол, карведилол и буциндолол), улучшают систолическую функцию ЛЖ при долгосрочной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью [16, 17, 21]. При назначении небиволола благоприятные эффекты долгосрочной блокады β -адренорецепторов могут также сопровождаться благоприятным кратким и долгосрочным положительным влиянием на высвобождение NO.

Вазодилатация, вызываемая высвобождением NO периферическими сосудами, может противодействовать снижению сократимости миокарда, которое обусловлено антагонизмом по отношению к β_1 -адренорецепторам. Таким образом, даже на начальных этапах терапии небиволол может переноситься лучше, чем другие β -блокаторы с вазодилаторными свойствами [65]. Высвобождение NO в миокарде также

способно оказывать ряд положительных эффектов.

Кардиальная продукция NO может оказывать существенное влияние на функцию сердца за счет сосудисто-зависимых и сосудисто-независимых механизмов. Сосудисто-зависимые механизмы включают регулирование тонуса коронарных артерий, тромбогенности, процессов пролиферации, воспаления и ангиогенеза [29]. Прямое влияние NO на сократимость миокарда и диастолическую функцию опосредовано изменениями в процессах сопряжения возбуждения и сокращения, пресинаптической и постсинаптической модуляции передачи сигналов автономной нервной системы и митохондриального дыхания [66, 67]. Было показано, что небиволол способен индуцировать высвобождение NO в сердце путем активации NOS [68]. Таким образом, влияние небиволола на функцию сердца представлено целым рядом вышеперечисленных механизмов, не ограничиваясь β ,-адренорецепторным антагонизмом.

Результаты основных исследований, изучавших влияние небиволола на функцию ЛЖ при сохраненной (здоровые лица, либо пациенты с эссенциальной гипертензией) или нарушенной функции ЛЖ, рассматриваются ниже.

2.4.1. Лица с нормальной функцией ЛЖ

Исследования здоровых лиц, а также больных с эссенциальной артериальной гипертензией и нормальной функцией ЛЖ подтвердили, что небиволол может снижать АД без изменения или с улучшением показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (систолические временные интервалы, фракция выброса, ударный объем).

Отношение периода предизгнания, скорректированного с учетом частоты сердечных сокращений (ППк), ко времени выброса из ЛЖ (ВВЛЖ), находилось в обратной зависимости от систолической работы ЛЖ и в прямой зависимости от величины периферического сосудистого сопротивления. В сравнительном исследовании здоровых добровольцев отношение ППк/ВВЛЖ увеличивалось после 1 месяца лечения пропранололом или атенололом (в соответствии с их отрицательным инотропным действием), оставалось неизменным после лечения пиндололом (вследствие его внутренней симпатомиметической активности) и последовательно снижалось после лечения небивололом [69].

Эти результаты согласовывались с данными, полученными у больных с артериальной гипертензией. Небиволол снижал САД и ДАД без изменения или с некоторым увеличением сердечного выброса и ударного объема при отсутствии достоверных изменений давления наполнения правого желудочка и ЛЖ [69, 70].

Диастолическая функция ЛЖ также может благоприятно изменяться при лечении небивололом за счет

брадикардии, периферической вазодилатации и снижения постнагрузки на фоне усиления кардиального высвобождения NO. Кроме того, небиволол достоверно улучшает параметры раннего наполнения ЛЖ (пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, пиковая скорость наполнения ЛЖ) у здоровых добровольцев и больных с эссенциальной гипертензией [39, 44, 48, 69, 70].

2.4.2. Больные с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией ЛЖ

В одно проспективное, рандомизированное исследование с использованием параллельных групп вошли 30 больных с мягкой артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, которая развивалась вследствие диастолической дисфункции ЛЖ и диагностировалась на основании повышенного давления заклинивания легочной артерии. Сравнивалось влияние длительной терапии атенололом и небивололом на толерантность к физической нагрузке, гемодинамические показатели в покое и во время максимальной физической нагрузки [40]. Оба β -блокатора уменьшали клиническую симптоматику сердечной недостаточности и снижали частоту сердечных сокращений и АД. В то же время, лишь небиволол статистически значимо улучшал толерантность к физической нагрузке на фоне более выраженного улучшения диастолической функции, по сравнению с атенололом. Среди принимавших небиволол пациентов наблюдалось меньшее снижение сердечного индекса, более выраженное увеличение индекса ударного объема, а также большее снижение среднего давления и давления заклинивания легочной артерии, как в покое, так и на высоте физической нагрузки. Средние значения сердечного индекса в покое изменялись с $3,62 \pm 0,51$ л/мин/м² исходно до $2,98 \pm 0,46$ л/мин/м² через 6 месяцев лечения атенололом, и с $3,46 \pm 0,45$ до $3,20 \pm 0,48$ л/мин/м² через 6 месяцев приема небиволола ($p < 0,01$ для различий между группами лечения). Системное сосудистое сопротивление в покое, выраженное в $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$, изменялось с 1405 ± 239 до 1523 ± 352 при лечении атенололом и с 1366 ± 228 до 1334 ± 243 при лечении небивололом ($p < 0,05$). Несмотря на то, что в покое влияние небиволола и атенолола на сердечный индекс было практически одинаковым, при физической нагрузке эффект небиволола был более выражен (сердечный индекс возрастал с $5,85 \pm 1,22$ до $5,31 \pm 1,26$ при лечении атенололом и с $5,84 \pm 1,83$ до $5,79 \pm 1,80$ при лечении небивололом; $p = 0,005$ для различий между группами). Обратное развитие гипертрофии ЛЖ, а также влияние небиволола на периферическое сопротивление и диастолическую функцию ЛЖ были предложены авторами как возможные механизмы, объясняющие различия между группами небиволола и атенолола. Благоприятные изменения гемодинамики

и увеличение толерантности к физической нагрузке при лечении небивололом могут также объясняться дополнительным влиянием данного β -блокатора на высвобождение NO. Последнее сопровождается как вазодилатацией, так и более выраженным улучшением диастолической функции ЛЖ.

2.4.3. Больные с систолической дисфункцией ЛЖ: краткосрочные исследования

Острые гемодинамические эффекты вводимых внутривенно небиволола и атенолола сравнивались при катетеризации левых отделов сердца у больных с начальными признаками дисфункции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда [42]. Внутривенное введение небиволола в дозе 2,5 мг сопровождалось снижением частоты сердечных сокращений так же, как и при внутривенном введении атенолола в дозе 15 мг. При этом небиволол не влиял на сердечный индекс, вызывал небольшое, но статистически значимое повышение индекса ударного объема и фракции выброса, а также снижал конечно-диастолическое давление в левом желудочке и давление во время открытия митрального клапана. В отличие от небиволола, атенолол снижал сердечный индекс, индекс ударного объема и фракцию выброса и несколько повышал давление в ЛЖ. Эти различия в гемодинамических эффектах могут быть объяснены вазодилатирующими свойствами небиволола. В то же время, несмотря на одинаковое снижение среднего напряжения стенки ЛЖ, фракция выброса снижалась под действием атенолола в соответствии с отрицательным инотропным эффектом этого препарата и повышалась под действием небиволола [42]. Это различие, наблюдаемое на фоне сходного снижения постнагрузки, может быть связано с увеличенным кардиальным высвобождением NO при приеме небиволола.

Достоверные различия между небивололом и атенололом были также найдены для их влияния на диастолическую функцию ЛЖ. Небиволол, в отличие от атенолола, увеличивал пиковую скорость наполнения ЛЖ и сдвигал кривую “давление-объем” вниз, что указывало на улучшение податливости ЛЖ [42]. Эти изменения возникают в результате периферической вазодилатации (в том числе, расширения венозных сосудов), что приводит к уменьшению объема правого желудочка и последующему улучшению наполнения ЛЖ [42]. В другом исследовании сравнивались острые гемодинамические эффекты небиволола и атенолола, назначаемых не внутривенно, а перорально, у больных с дисфункцией ЛЖ после аортокоронарного шунтирования [71]. Небиволол в дозе 5 мг и атенолол в дозе 50 мг вызывали аналогичное снижение частоты сердечных сокращений и АД. Сердечный индекс и индекс ударного объема достоверно уменьшались после приема атенолола. После приема небиволола данные показатели остава-

лись неизменными в течение 6 часов, достоверно улучшаясь спустя 24 часа. Эти изменения были связаны с различным влиянием препаратов на системное сосудистое сопротивление, которое повышалось после приема атенолола и снижалось после приема небиволола с наиболее выраженными изменениями спустя 24 часа. Допплер-эхокардиография показала повышение ускорения кровотока в аорте и снижение времени изоволюмического расслабления, что указывало на улучшение диастолической функции при приеме небиволола, но не атенолола [71].

В других исследованиях оценивалась эффективность и переносимость небиволола, назначаемого в течение среднего по продолжительности периода лечения (1-6 недель) у больных с клинически выраженной застойной сердечной недостаточностью III-IV [72] либо II-III класса [73] по классификации NYHA. При назначении низкой дозы небиволола (1 мг/сут) с постепенной титрацией дозы до 5 мг/сут препарат хорошо переносился даже пациентами с выраженной сердечной недостаточностью III-IV класса. В данном исследовании небиволол статистически значимо снижал частоту сердечных сокращений при отсутствии динамики других гемодинамических показателей [72]. В другом исследовании гемодинамические показатели изучались в покое и во время пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия) с помощью катетеризации правых отделов сердца. По сравнению с исходными показателями, через 1 неделю приема небиволола отмечалось снижение частоты сердечных сокращений и АД с одновременным увеличением ударного объема и без существенной динамики других показателей [73].

Согласно результатам рассмотренных выше исследований, небиволол хорошо переносится даже больными с выраженной сердечной недостаточностью. Отсутствие значительного улучшения гемодинамических показателей, по-видимому, связано с относительно короткой (1-6 недель) продолжительностью исследований. Поскольку влияние β -блокаторов на функцию ЛЖ зависит от продолжительности их приема, минимальный срок терапии, обеспечивающий достоверное улучшение гемодинамических параметров у пациентов с сердечной недостаточностью, составляет три месяца [16,17].

2.4.4. Больные с систолической дисфункцией ЛЖ: долгосрочные исследования

Было показано, что β -блокаторы являются наиболее эффективными препаратами, улучшающими функцию ЛЖ и прогноз у больных с сердечной недостаточностью. В частности, достоверное улучшение функции ЛЖ наблюдалось в исследованиях, оценивающих эффект среднесрочной и долгосрочной терапии небивололом.

В одном исследовании функция ЛЖ и толерантность к физической нагрузке изучались у 40 больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ (средние значения фракции выброса — $35,6 \pm 6,1\%$), но без клинических признаков сердечной недостаточности. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо, небиволола (2,5 либо 5 мг/сут) и атенолола (50 мг/сут). Гемодинамические показатели оценивались исходно и через 8-10 недель лечения [41]. Оба β -блокатора значительно снижали частоту сердечных сокращений, при этом эффект атенолола был более выраженным. Давление в ЛЖ в период изгнания также существенно снижалось под действием обоих препаратов, что сопровождалось уменьшением среднего систолического напряжения стенки желудочка. Фракция выброса ЛЖ достоверно повышалась по сравнению с исходным уровнем ($+5,3\%$ при лечении атенололом и $+4,3\%$ при лечении небивололом). В отношении влияния на диастолическую функцию ЛЖ, обе дозы небиволола, в отличие от плацебо и атенолола, вызвали параллельное смещение вниз кривой “давление-объем” с увеличением пиковой скорости наполнения и уменьшением времени до достижения пиковой скорости, по сравнению с плацебо. При лечении атенололом эти показатели имели статистически недостоверную тенденцию к ухудшению. Увеличение пиковой скорости наполнения, несмотря на снижение давления потока крови, указывает на улучшение ранней диастолической податливости миокарда при терапии небивололом. Изменения последней были более выраженными, чем изменения, наблюдаемые теми же исследователями при использовании таких препаратов, как ксамотерол либо ингибиторы АПФ [41]. Максимальная продолжительность нагрузочной пробы не изменялась при приеме плацебо и атенолола, увеличиваясь при лечении небивололом ($+15,4\%$ для дозы 2,5 мг/сут и $+15,6\%$ для дозы 5 мг/сут; $p=0,0077$) [41]. Улучшение толерантности к физической нагрузке, по-видимому, специфично для небиволола, поскольку этот эффект не наблюдался при применении других β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами (буциндолол, карведилол) у больных с сердечной недостаточностью [65, 74].

Wisnibaugh et al. [75] было проведено первое контролируемое исследование, продолжительность которого была достаточной для оценки влияния β -блокады на функцию ЛЖ. В это исследование вошли 24 пациента с идиопатической либо ишемической ($n=2$) дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью II ($n=23$) либо III ($n=1$) класса по NYHA и средней фракцией выброса ЛЖ = 24% . Все участники принимали только фуросемид. Катетеризация левых и правых отделов сердца, а также проба с дозированной физической нагрузкой проводились исходно и через 3 месяца после начала приема плацебо или небиволола в дозе 1-5 мг/сут. В отличие от результа-

тов, полученных Rousseau et al.[41], толерантность к физической нагрузке не изменялась при приеме небиволола. В то же время, через 3 месяца терапии небивололом, по сравнению с плацебо, отмечалось достоверное улучшение показателей гемодинамики. Небиволол вызывал статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений с сопутствующим увеличением ударного объема ЛЖ (с 43 ± 9 до 55 ± 14 мл; $p=0,003$) и фракции выброса ЛЖ (с 23 ± 8 до $33 \pm 12\%$; $p=0,002$), а также небольшим, но статистически достоверным снижением среднего давления в легочной артерии (с 34 ± 11 до 28 ± 9 мм рт. ст.; $p=0,05$), конечно-диастолического давления в ЛЖ (с 21 ± 11 до 15 ± 9 мм рт. ст.; $p=0,03$) и массы миокарда ЛЖ (с 228 ± 64 до 199 ± 52 г/м²; $p=0,04$). Прием небиволола оказывал положительное влияние на зависимость между фракцией выброса, скорректированной с учетом преднагрузки, и конечно-систолическим напряжением, что указывало на улучшение сократимости миокарда [75].

Эти результаты отличаются от данных, полученных в краткосрочных исследованиях гемодинамики. При продолжительной терапии небивололом отмечается улучшение сократимости миокарда без изменений преднагрузки ЛЖ. Как и при приеме других β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами [65], периферическая вазодилатация является наиболее важной при краткосрочном лечении небивололом, когда она противодействует отрицательному инотропному эффекту β -блокады и способствует лучшей переносимости лечения. В то же время, при длительном лечении на первый план может выйти улучшение функции миокарда, связанное с хронической β -блокадой.

Данные, полученные Wisenbaugh et al.[75], были подтверждены в дальнейших исследованиях [12, 63, 76]. В частности, Ghio et al. [63] опубликовали результаты эхокардиографического обследования больных в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure), изучавшем влияние небиволола на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. В данное эхокардиографическое исследование вошли 104 больных: 43 с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и 61 - с фракцией выброса $> 35\%$. Пациенты обследовались исходно и через 12 месяцев после начала лечения. У больных с фракцией выброса $\leq 35\%$ небиволол снижал конечно-систолический объем на 25,8 мл ($p=0,016$) и увеличивал фракцию выброса ЛЖ на 4,6% ($p=0,008$). При этом не наблюдалось изменений соотношения ранней и поздней пиковой скорости предсердного наполнения (отношение E/A) либо времени замедления волны E. У больных с фракцией выброса $> 35\%$ не отмечалось достоверных изменений систолических либо диастолических показателей [12].

3. Клинические эффекты

3.1. Артериальная гипертензия

Согласно последним рекомендациям Европейского Общества артериальной гипертензии и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [77], β -блокаторы по-прежнему являются препаратами выбора на начальных и последующих этапах антигипертензивной терапии. В то же время, с учетом того, что прием β -блокаторов может сопровождаться увеличением массы тела, нарушением липидного обмена и возрастанием частоты (по сравнению с другими препаратами) развития новых случаев сахарного диабета, β -блокаторы не рассматриваются как препараты выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с множественными метаболическими факторами риска. Это ограничение может не распространяться на такие β -блокаторы, как карведилол и небиволол [3], характеризующиеся минимальными либо отсутствующими метаболическими эффектами и меньшей частотой развития новых случаев сахарного диабета, по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами [36, 37, 77, 78]. В соответствии с рекомендациями Американского Национального Объединенного Комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления [79], β -блокаторы являются препаратами выбора для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых эти препараты доказанно улучшают прогноз (например, сердечная недостаточность, ранее перенесенный инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца).

Как упоминалось ранее, стимуляция высвобождения NO под действием небиволола может сопровождаться дополнительными благоприятными эффектами у больных с артериальной гипертензией, по сравнению с другими β -блокаторами. Эти эффекты включают антиоксидантное и противовоспалительное действие [32], устранение эндотелиальной дисфункции [52], улучшение коронарного кровотока [60] и диастолической функции ЛЖ во время нагрузки [40].

Менее выраженная брадикардия и периферическая вазодилатация могут оказывать дополнительное благоприятное действие при приеме небиволола. При развитии брадикардии на фоне лечения традиционно используемыми β -блокаторами отраженная волна встречается с последующей пульсовой волной в систолу (вместо диастолы), что может приводить к повышению центрального давления в аорте вследствие рассогласования между исходящими и отраженными пульсовыми волнами. Этот механизм может лежать в основе парадоксального увеличения смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных артериальной гипертензией традиционно используемыми β -блокаторами

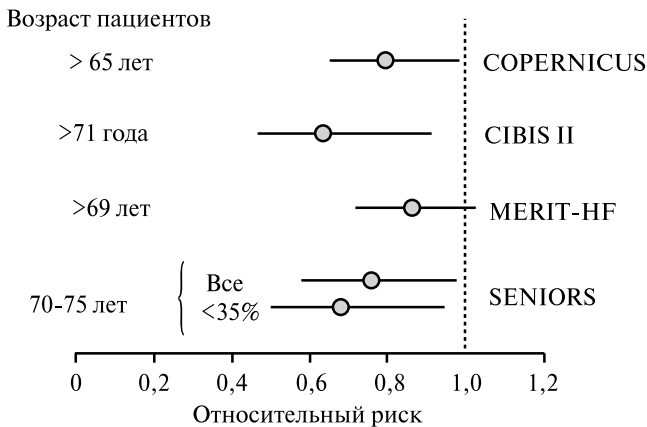


Рис 3. Влияние β -блокаторов на смертность от всех причин и частоту госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями у пожилых больных; апостериорный анализ в подгруппах у больных с фракцией выброса ЛЖ $<35\%$. Исследование SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure). CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure.

[80]. В частности, в исследовании CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint) центральное аортальное САД (определяемое не прямым методом, с использованием лучевой аппланационной тонометрии) было на 4,3 мм рт. ст. выше при лечении атенололом, чем при лечении амлодипином, при одинаковых уровнях периферического АД. Это сопровождалось повышением риска коронарных осложнений на 14% и повышением риска инсульта на 23% при лечении атенололом, по сравнению с лечением амлодипином, несмотря на одинаковую степень снижения периферического АД [81].

За счет высвобождения NO и периферической вазодилатации, небиволол снижает скорость пульсовой волны – показатель жесткости артериальной стенки [82]. В одном сравнительном исследовании лечение небивололом сопровождалось более выраженным снижением центрального аортального пульсового давления, по сравнению с терапией атенололом (50 ± 2 против 54 ± 2 мм рт. ст., соответственно; $p=0,02$), несмотря на одинаковые показатели периферического АД [83]. Следовательно, можно предположить, что при приеме небиволола более низкая частота возникновения брадикардии, наряду с периферической вазодилатацией и высвобождением NO, обеспечивает более надежную защиту от развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией, по сравнению с использованием обычных β -блокаторов.

Антигипертензивная терапия должна обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью. Важным недостатком β -блокаторов, используемых в настоящее время, особенно не кардиоселективных, являются их побочные

эффекты, в том числе сексуальная дисфункция, утомляемость, депрессия и метаболические нарушения (нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия). Небиволол характеризуется благоприятным профилем переносимости, особенно в отношении осложнений, таких как утомляемость и сексуальная дисфункция, традиционно связываемых с приемом β -блокаторов [55, 56, 84]. В целом, антигипертензивная эффективность небиволола не уступает таковой для других β -блокаторов, антагонистов кальция и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы при более благоприятном профиле переносимости, по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами [8, 11].

В одном многоцентровом, общенациональном обсервационном исследовании, охватившем 6356 больных с мягкой артериальной гипертензией, частота значимых побочных эффектов в течение 6 недель лечения небивололом составляла лишь 0,5%; при этом тяжелые побочные эффекты не были зарегистрированы [85]. Одно из крупнейших многоцентровых двойных слепых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с использованием небиволола у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией ($n=909$) было выполнено Weiss et al. [86]. Небиволол вызывал максимальное снижение ДАД в положении сидя на 8,0-11,2 мм рт. ст., по сравнению с 2,9 мм рт. ст. в группе плацебо ($p<0,001$). Максимальное снижение САД в положении сидя при приеме небиволола достигало 4,4-9,5 мм рт. ст., по сравнению с повышением давления на 2,2 мм рт. ст. в группе плацебо ($p<0,002$). Общая частота побочных эффектов была одинаковой в группах небиволола (46,1%) и плацебо (40,7%; $p=0,273$). Частота возникновения побочных эффектов, типичных для β -блокаторов, не отличалась от частоты побочных эффектов при использовании плацебо, включая эректильную дисфункцию (0,2% в группе небиволола против 0,0% в группе плацебо), снижение либидо (0,1% против 0,0%), одышку (1,0% против 0,0%) и брадикардию (0,7 % против 0,0%) [86].

3.2. Сердечная недостаточность

Клиническая эффективность и влияние небиволола на прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью были всесторонне изучены в исследовании SENIORS [13]. Результаты данного исследования легли в основу рекомендаций ESC [87], в соответствии с которыми небиволол показан для лечения больных сердечной недостаточностью. В исследовании SENIORS 2128 пожилых пациентов (в возрасте ≥ 70 лет) с клинически анамнезом застойной сердечной недостаточности (госпитализация в последние 12 месяцев либо фракция выброса $\leq 35\%$) были рандомизиро-

ваны в группы небиволола и плацебо. Средняя продолжительность лечения составила 21 месяц. Это исследование было одним из первых, в которое включались не только больные с низкой фракцией выброса ЛЖ, но и пациенты с сохраненной систолической функцией (фракция выброса ЛЖ >35%). Основной комбинированной конечной точкой исследования была смертность от всех причин и госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Дополнительная конечная точка включала сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, а также сочетание госпитализации, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Основная конечная точка (смертность и госпитализация) регистрировалась среди получавших небиволол участников реже, чем среди лиц из группы плацебо (относительный риск [ОР] — 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99; $p=0,039$). Показатели сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами также были ниже среди больных, получавших небиволол, по сравнению с принимавшими плацебо пациентами (ОР — 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98; $p=0,027$). Анализ в заранее определенных подгруппах не выявил статистически значимых взаимодействий между полом, фракцией выброса, возрастом, наличием сахарного диабета либо ранее перенесенным инфарктом миокарда и влиянием небиволола на исходы лечения. В то же время, ОР для основной конечной точки составлял 0,79 (95% ДИ 0,63-0,98) у больных моложе среднего (медианного) возраста 75,2 лет и 0,92 (95% ДИ 0,75-1,12) у больных старше 75,2 лет (при оценке статистической значимости взаимодействий $p=0,51$) [13].

Для оценки эффективности лечения небивололом пациентов, сопоставимых по своим характеристикам с участниками ранее выполненных исследований других β -блокаторов, были проанализированы результаты лечения больных моложе медианного возраста 75,2 лет и с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ ($n=342$ в группе небиволола и $n=342$ в группе плацебо). У этих больных ОР для основной конечной точки составлял 0,73 (95% ДИ 0,56-0,96) и для смертности от всех причин — 0,62 (95% ДИ 0,43-0,89). Величины ОР были выше, чем среди всех участников исследования, и сопоставимы с показателями ОР, полученными в ранее выполненных исследованиях β -блокаторов [13, 16, 17, 87]. Дополнительный анализ также подтвердил, что полученные результаты были сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях β -блокаторов. Наблюдалась высокая корреляция между достижением целевой дозы небиволола (10 мг/сут) и более благоприятным влиянием небиво-

лола на исходы лечения (ОР — 0,73; 95% ДИ 0,61-0,87; $p<0,001$) [88]. Следует отметить, что, помимо клинической эффективности, терапия небивололом является и экономически выгодной [89].

На сегодняшний день SENIORS является единственным исследованием, в котором изучалось влияние небиволола на исходы лечения. Детальное обсуждение значения результатов данного исследования выходит за рамки этой статьи. Вместе с тем, следует подчеркнуть ряд основных моментов. SENIORS стало одним из первых исследований, в которых была сделана попытка расширить показания для медикаментозной терапии у больных с сердечной недостаточностью, а также определить эффективность лечения у пациентов, подобных больным, наблюдаемым в условиях повседневной клинической практики [89, 90]. В частности, в исследование включались пожилые пациенты, и включение не зависело от величины фракции выброса. Эти параметры не обладали статистически значимым взаимодействием с эффективностью лечения, оценивавшейся при проведении анализа в подгруппах больных (рис.3) [13]. В то же время, полученные результаты могли быть более значимыми, если бы в исследование включались лишь пациенты, идентичные участникам ранее выполненных исследований β -блокаторов.

Таким образом, наряду с демонстрацией благоприятного влияния медикаментозной терапии у широкого спектра больных с сердечной недостаточностью, SENIORS стало одним из первых исследований, показавших ограничения крупных клинических испытаний для выработки тактики лечения пожилых больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Эти ограничения, к сожалению, относятся и к последующим исследованиям с аналогичным дизайном, независимо от характера изучаемой терапии [90].

4. Заключение

Небиволол является β -блокатором третьего поколения с уникальным гемодинамическим профилем действия, сочетающим выраженный β_1 -адренергический антагонизм с NO-опосредованной вазодилаторной активностью. Эффекты небиволола не ограничиваются β -блокадой и включают устранение эндотелиальной дисфункции, улучшение периферического и коронарного кровотока, антиоксидантную и противовоспалительную активность. Эти фармакологические свойства, по всей видимости, обуславливают лучшую переносимость препарата по сравнению с традиционно применяемыми β -блокаторами и оказывают дополнительное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364 (9446): 1684-9.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9496): 1545-53.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Our guidance (online). Available from URL: <http://www.nice.org.uk/CG034guidance> (Accessed 2009 Nov 23).
4. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (3): 257-63.
5. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomised multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 35-40.
6. Mazza A, Gil-Extremiera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11 (3): 182-8.
7. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 30-5.
8. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18 (8): 1060-6.
9. Van Nueten L, Lacourciere V, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5 (4): 237-43.
10. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (12): 813-9.
11. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (2): 135-40.
12. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215-25.
14. Metra M, Cas LD, di Lenarda A, et al. Beta-blockers in heart failure: are pharmacological differences clinically important? *Heart Fail Rev* 2004; 9 (2): 123-30.
15. Metra M, Dei Cas L, Cleland JG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-blockers: when differences may matter. *J Card Fail* 2006; 12(3): 177-81.
16. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139 (3): 511-21.
17. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 558-69.
18. El-Armouche A, Eschenhagen T. Beta-adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2009; 14(4): 225-41.
19. Ahmet I, Krawczyk M, Zhu W, et al. Cardioprotective and survival benefits of long-term combined therapy with beta2 adrenoceptor (AR) agonist and beta1 AR blocker in dilated cardiomyopathy postmyocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325 (2): 491-9.
20. Communal C, Singh K, Sawyer DB, et al. Opposing effects of beta (1)- and beta (2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 1999; 100 (22): 2210-2.
21. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102 (5): 546-51.
22. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7-13.
23. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:317-27.
24. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, et al. Characterization of β 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium [abstract no. P-121]. *Am J Hypertens* 2005; 18: 51-2A.
25. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133(8): 1330-8.
26. Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. *Cardiovasc Ther* 2008; 26 (2): 115-34.
27. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(3): 189-202.
28. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22 (3): 155-68.
29. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, et al. Nebivolol, a vasodilating selective beta (1)-blocker, is a beta (3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1532-8.
30. Dessy C, Saliez J, Ghisda P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112 (8): 1198-205.
31. Balligand JL. Beta (3)-adrenoceptor stimulation on top of beta (1)-adrenoceptor blockade "stop or encore?". *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 28; 53 (17): 1539-42.
32. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24 (3): 591-6.
33. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8): 1097-107.
34. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17-32.
35. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32 (7): 660-6.
36. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (11): 753-7.
37. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19 (8): 1429-35.
38. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 2006; 66 (10): 1389-409; discussion 410.
39. De Cree J, Cobo C, Geukens H, et al. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol. *Angiology* 1990; 41 (2): 95-105.
40. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension: a prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (5): 621-7.
41. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyck C, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996; 2(1): 15-23.
42. Sloleru L, Wijns W, van Eyck C, et al. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (2): 183-90.
43. Brett SE, Forte P, Chowienzyk Pj, et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (6): 355-9.
44. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92 (3): 344-8.
45. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and

- selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11 (5): 552-63.
46. Corrado E, Camarda P, Coppola G, et al. Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol* 2009; 28 (1): 12-9.
47. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl. 1): II27-33.
48. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (10): 997-1002.
49. Sciacqua A, Scozzafava A, Pujia A, et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26 (9): 921-7.
50. Cockcroft JR, Chowieńczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (3): 1067-71.
51. Lekakis JP, Protogerou A, Papamichael C, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19 (4): 277-81.
52. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104 (5): 511-4.
53. Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; 21 (11): 1251-7.
54. Reidenbaeh C, Schwinger RH, Steinritz D, et al. Nebivolol induces eNOS activation and NO-liberation in murine corpus cavernosum. *Life Sci* 2007; 80 (26): 2421-7.
55. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (6): 409-16.
56. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34 (4): 327-31.
57. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8 (2): 177-82.
58. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008; 68 (5): 579-90.
59. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1319-23.
60. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 2004; 22 (11): 2201-8.
61. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. Different effects of atenolol and nebivolol on coronary flow reserve. *Heart* 2006; 92 (11): 1690-1.
62. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93 (3): 319-24.
63. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27 (5): 562-8.
64. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, et al. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (4): 259-63.
65. Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (7): 1678-87.
66. Casadei B, Sears CE. Nitric-oxide-mediated regulation of cardiac contractility and stretch responses. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 82 (1-3): 67-80.
67. Massion PB, Feron O, Dessy C, et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003; 93 (5): 388-98.
68. Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension* 2007; 50 (4): 652-6.
69. De Cree J, Franken P, Vandevivere J, et al. Hemodynamic effects of nebivolol in men: comparison of radionuclide angiocardiology with systolic time intervals. *Angiology* 1988; 39 (6): 526-34.
70. Sanchez RA, Cianciulli T, Dopico AM, et al. Effects of nebivolol on LV function in patients with essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 155-60.
71. Goldstein M, Vincent JL, De Smet JM, et al. Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (2): 253-8.
72. Lechat P, Boutelant S, Komajda M, et al. Pilot study of cardiovascular effects of nebivolol in congestive heart failure. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 69-81.
73. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, et al. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990; 41 (9 Pt 1): 696-701.
74. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neuro-hormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl. B: B25-35.
75. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (5): 1094-100.
76. Brehm BR, Wolf SC, Gomer S, et al. Effect of nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (6): 757-63.
77. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28 (12): 1462-536.
78. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24 (7): 1397-403.
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.
80. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1482-9.
81. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
82. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44 (3): 305-10.
83. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (2): 351-6.
84. Weber MA. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 2): 169S-76S.
85. Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther* 2006; 13 (3): 192-7.
86. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (9): 667-76.
87. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-442.
88. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J* 2007; 154(1): 109-15.
89. Massie BM. Clinical trials in heart failure: can we expect the results to be replicated in clinical practice? *J Card Fail* 1998; 4 (3): 243-7.
90. Metra M, Dei Cas L, Massie BM. Treatment of heart failure in the elderly: never say it's too late. *Eur Heart J* 2009; 30 (4): 391-3.

Drugs 2010; 70(1): 41-66

Поступила 04/05-2010

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II: ОБЗОР РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Faiez Zannad, Renaud Fay

Division of Hypertension and Preventive Cardiology, Department of Cardiology, Hôpital Jeanne d'Arc, France

Резюме

Целью настоящей статьи является обзор опубликованных исследований дозозависимой антигипертензивной эффективности олмесартана в сравнении с другими блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), применяющимися в клинической практике, у взрослых пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Для обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну и диапазону используемых доз. Дозозависимое действие на уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) оценивалось с помощью упрощенной модели E_{max} . Также был выполнен анализ контролируемых клинических испытаний олмесартана в сравнении с другими БРА. В целом, в анализ вошли данные 7280 пациентов, из которых 5769 получали БРА и 1511 – плацебо. За исключением лозартана, данные соответствовали модели E_{max} с коэффициентами корреляции от 0,77 до 0,99. Антигипертензивная эффективность (E_{max}) была выше для олмесартана (-9,0/-12,4 мм рт. ст. для ДАД/САД), по сравнению с кандесартаном (-6,7/-11,3 мм рт. ст.), ирбесартаном (-6,5/-11,2) и валсартаном (-6,3/-8,9 мм рт. ст.). Прямое сравнение олмесартана с каждым БРА по отдельности, с использованием рекомендованных доз препаратов, подтвердило наличие более выраженного антигипертензивного эффекта у олмесартана. Результаты данного обзора позволяют предположить, что отдельные представители класса БРА отличаются между собой по максимальной антигипертензивной эффективности, а также эффективности рекомендуемых доз, и что эти различия имеют важное клиническое значение. Среди всех изученных БРА антигипертензивная эффективность олмесартана была максимальной.

Ключевые слова: Антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антигипертензивная терапия, дозозависимость, гипертензия.

Антигипертензивная терапия эффективно предотвращает поражение органов-мишеней, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Несмотря на продолжающиеся дебаты по данному вопросу, принято считать, что основным механизмом, за счет которого антигипертензивные препараты предотвращают сердечно-сосудистые осложнения, является снижение уровня артериального давления (АД) [1–3]. В то же время, для ряда антигипертензивных средств остается не до конца изученной связь между дозой и степенью снижения АД.

Метод мета-анализа способен уточнить дозозависимый антигипертензивный эффект отдельных препаратов, однако возможности интерпретации результатов мета-анализов имеют ряд методологических ограничений [4]. На сегодняшний день рандомизированные, проспективные, двойные слепые контролируемые исследования являются наиболее точным методом сравнения антигипертензивной эффективности отдельных препаратов.

Включение антагонистов рецепторов ангиотензина II (БРА) в арсенал антигипертензивной лекарственной терапии стало важным достижением, поскольку эти препараты способны обеспечить эффективный контроль АД и профилактику сердечно-сосудистых осложнений, на фоне сопоставимой с плацебо переносимости [5,6]. Имеющаяся доказательная база подтверждает

наличие существенных, клинически значимых различий между отдельными представителями класса БРА в отношении антигипертензивной эффективности и продолжительности действия [7–14].

Обзор взаимосвязи между дозой и антигипертензивным эффектом различных БРА был выполнен Hansson [15]. Со времени публикации этого обзора были получены результаты новых исследований, а также данные для новых представителей класса БРА [16]. Олмесартана медоксомил является антагонистом рецепторов ангиотензина II, селективно и конкурентно блокирующим ангиотензиновые рецепторы I типа. В ряде недавно выполненных исследований этот препарат сравнивался с другими БРА, такими как валсартан, лозартан, кандесартан и ирбесартан [17,18].

Целью настоящей статьи является обзор опубликованных исследований, в которых проводился сравнительный анализ дозозависимой эффективности олмесартана и других БРА, применяющихся в клинической практике. Для обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну, срокам наблюдения, особенностям участвующих в них пациентов, методам измерения АД и диапазону применяемых доз. Связь дозы и антигипертензивного эффекта была представлена графически, в виде кривых дозозависимости, для каждого отдельного БРА.

Методы

Препараты

В настоящем обзоре рассматривались лишь те из применяемых в клинической практике БРА, для которых имеются опубликованные данные по прямому сравнению с олмесартаном, либо результаты плацебо-контролируемых исследований, а именно кандесартан, ирбесартан, лозартан и валсартан.

Диапазон применяемых доз

Доза препарата, необходимая для достижения эффекта у 50% пациентов, называется в фармакологии медианной эффективной дозой [19]. Для антигипертензивных препаратов за медианную эффективную дозу принимается доза, которая у 50% больных с мягкой и умеренной гипертензией вызывает гипотензивный ответ: снижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более и/или до уровня <90 мм рт. ст.

В процессе клинического изучения препарата необходимо установить характер связи между дозой и эффективностью для того, чтобы определить клинический диапазон доз и т.н. оптимальную дозу [20]. Последняя является наиболее низкой дозой, вызывающей максимальный эффект [21].

Для антигипертензивных препаратов увеличение дозы выше максимальной эффективной не приводит к существенному дополнительному снижению АД [15]. Максимальные эффективные дозы, как правило, располагаются в верхней части кривой дозозависимости. Фаза плато данной кривой соответствует незначительному повышению антигипертензивной эффективности при дальнейшем увеличении дозы.

С учетом этих положений, нами были определены рекомендованные поддерживающие дозы (РПД) для каждого БРА. Другие дозы выражались в виде процентов от РПД. Связь между дозой препарата и влиянием на уровень АД была представлена графически, в виде кривых дозозависимости. Это позволило сравнить дозозависимые эффекты различных БРА в стандартизованном виде. В данном обзоре принимаемые один раз в сутки РПД составляли 20 мг для олмесартана, 8 мг для кандесартана, 150 мг для ирбесартана, 50 мг для лозартана и 80 мг для валсартана.

Отбор исследований

Для настоящего обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну, продолжительности наблюдения, особенностям участвующих пациентов, методам измерения АД и диапазону используемых доз.

Плацебо-контролируемые исследования отдельных БРА

Все исследования были проспективными, многоцентровыми, рандомизированными, двойными сле-

пыми, плацебо-контролируемыми в параллельных группах. Участвующие в исследованиях пациенты были старше 18 лет и страдали мягкой либо умеренной эссенциальной артериальной гипертензией (средний уровень ДАД в положении сидя или лежа — 95–120 мм рт. ст.). Во всех исследованиях начальный простой слепой период плацебо составлял 3–5 недель. Период лечения продолжался в течение 8 недель — времени, достаточного для проявления клинической эффективности препарата [22]. При большей продолжительности исследования анализировались лишь данные, полученные не позднее визита на 8-й неделе. Все препараты назначались один раз в сутки, утром.

Измерения остаточного уровня АД выполнялись в положении пациентов сидя или лежа, через 24 ч от последнего приема препарата и после 5-минутного отдыха. Повторные измерения АД проводились одним и тем же врачом, на одной и той же руке, с помощью одного и того же стандартного, калиброванного ртутного сфигмоманометра. На основании трех измерений рассчитывалось среднее значение АД. Эффективность терапии оценивалась по степени снижения остаточного АД (мм рт. ст.) в положении сидя или лежа. Исходные характеристики участников каждого исследования представлены в табл. I.

Олмесартан

Кривая дозозависимости для олмесартана была построена на основании обобщенного анализа данных семи исследований. В целом, 3055 больных получали либо плацебо, либо олмесартана медоксомил (2,5, 5, 10, 20, 40 или 80 мг) в течение 6–52 недель. В анализ вошли данные, полученные через 8 недель от начала терапии у 2511 получавших олмесартан и у 544 получавших плацебо пациентов [23].

Кандесартан

Данные были получены в ходе одного исследования, в которое вошли больные, получавшие либо кандесартана цилексетил (2, 4, 8, 16 или 32 мг; n=365), либо плацебо (n=64) в течение 8 недель [24].

Ирбесартан

Данные были получены из обобщенного анализа восьми исследований сходного дизайна, сравнивавших эффективность различных доз ирбесартана малеата (1–900 мг) и плацебо у 2631 пациента с артериальной гипертензией. Продолжительность исследований составляла 6–12 недель [25]. Нами проанализированы показатели АД, полученные через 8 недель терапии для семи исследований и спустя 6 недель — для одного исследования (вследствие отсутствия измерений через 8 недель) у 1954 принимавших ирбесартан и у 677 получавших плацебо пациентов.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях

	Кандесартан	Ирбесартан	Лозартан	Олмесартан	Валсартан
Авторы	Reif et al., 1998 [24]	Reeves et al., 1998 [25]	Gradman et al., 1995 [26]	Püchler et al., 2001 [23]	Oparil et al., 1996 [13]
Продолжительность исследования (недели)	8	6-12 ^a	8	6-52 ^b	8
Общее число пациентов	365	2631	493	3055	736
Пациенты, получавшие БРА (n)	301	1954	415	2511	588
Пациенты, получавшие плацебо (n)	64	677	78	544	148
Средний возраст (лет)	55	54	53	55	53.4
Дозы (мг/сут, однократно)	2, 4, 8, 16, 32	1, 5, 10, 25, 37.5, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 600, 900	10, 25, 50, 100, 150	2.5, 5, 10, 20, 40, 80	20, 80, 160, 320
Исходное ДАД (среднее; мм рт. ст.)	100.2	101	103.8	100-120 ^c	101,0
Исходное САД (среднее; мм рт. ст.)	152.8	151	158.4	нет данных	151.4

Примечание: ^a Оценка через 8 недель (7 исследований) либо через 6 недель (1 исследование). ^b Оценка через 8 недель. ^c Критерии включения; нет данных о средних значениях.

Лозартан

Данные были получены в ходе одного 8-недельного исследования, в котором 576 больных с гипертензией рандомизированно получали либо лозартан калия (10, 25, 50, 100 или 150 мг), либо плацебо, либо эналаприл [26]. Данные 83 больных не были включены в настоящий анализ.

Валсартан

Данные были получены в ходе одного исследования, сравнивавшего валсартан в дозе 20, 80, 160 и 320 мг с плацебо у 736 пациентов [13].

Оценка связи дозы препарата и его антигипертензивной эффективности

Дозы препаратов представлялись в стандартизованном виде, как проценты от РПД, для возможности непосредственного сравнения между отдельными БРА. Полученные в ходе ранее опубликованных исследований величины среднего снижения САД и ДАД от исходного уровня, с учетом плацебо-эффекта, представлены в табл. II. Эти величины учитывались при создании упрощенной модели $E_{\max}$:

$$E_i - P_i = E_{\max} D_i / (ED_{50} + D_i),$$

где E_i и P_i — средние снижения АД от исходного уровня для дозы D_i препарата E и плацебо P , соответственно; $E_{\max}$ — максимальный эффект; ED_{50} — медианная эффективная доза, т. е. доза, вызывающая 50% эффект от максимального. Эта модель соответствует классической сигмоидной кривой дозозависимости (т. н. кривой Хилла) для препарата-антагониста рецепторов. Эта модель была использована Reeves et al. [25]

для определения $E_{\max}$ на основе индивидуальных данных. При этом не было обнаружено существенных отличий от общей модели, которая включает коэффициент наклона, или т. н. параметр Хила. Максимальный эффект $E_{\max}$ экстраполировался из регрессионной модели Lineweaver–Burk: $1 / (E - P)$ против $1/D$, как величина, обратная константе (intercept):

$$1 / (E_i - P_i) = (1 / E_{\max}) + (ED_{50} / E_{\max} D_i),$$

где $ED_{50} (E_{\max} D_i) = 0$, т. е. для наивысшей дозы D . Поскольку в регрессионной модели Lineweaver–Burk максимальный вес имеют минимальные и наименее точные дозы, четыре наименьшие дозы ирбесартана (1, 5, 10 и 25 мг, соответствующие 1/150, 1/30, 1/15 и 1/6 от РПД) были исключены из анализа для обеспечения максимального соответствия модели. Кривые дозозависимости были построены на основании параметров регрессионных моделей Lineweaver–Burk для каждого БРА.

Прямое сравнение олмесартана с другими БРА

В семи ранее опубликованных исследованиях было выполнено прямое сравнение олмесартана с другими антигипертензивными препаратами. В то же время, лишь в трех клинических испытаниях сравнивалась эффективность монотерапии РПД олмесартана (20 мг) и РПД других БРА (табл. 3).

В первом исследовании сравнивалась эффективность лозартана (50-100 мг) и олмесартана (10-20 мг) при 12-недельной терапии с титрацией доз у 316 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [27]. Начальные дозы (50 и 10 мг, соответственно)

Таблица 2

Динамика артериального давления через 8 недель терапии в плацебо-контролируемых исследованиях

	Кандесартан	Ирбесартан ^a	Лозартан	Олмесартан	Валсартан
Авторы	Reif et al., 1998 [24]	Reeves et al., 1998 [25]	Gradman et al., 1995 [26]	Püchler et al., 2001 [23]	Oparil et al., 1996 [13]
Δ ДАД (мм рт. ст.), с учетом плацебо-эффекта	2 мг: -4,5 4 мг: -5,8 8 мг: -6,1 16 мг: -5,2 32 мг: -7,6	1 мг: +0,9 5 мг: -0,3 10 мг: -2,2 25 мг: -1 37,5 мг: -3 50 мг: -2,7 75 мг: -4,2 100 мг: -4,1 150 мг: -5,1 200 мг: -4,4 300 мг: -6,1 600 мг: -6,8 900 мг: -5,9	10 мг: -2,3 25 мг: -1,2 50 мг: -4,5 100 мг: -4,3 150 мг: -4,1	2,5 мг: -1,4 5 мг: -4,4 10 мг: -3,8 20 мг: -5,6 40 мг: -4,6 80 мг: -7,7	20 мг: -3,4 80 мг: -5,2 160 мг: -5,3 320 мг: -6,5
Рассчитанные значения E _{max} для остаточного ДАД (мм рт. ст.) в положении сидя	-6,7	-6,5	-3,3	-9,0	-6,3
Δ САД (мм рт. ст.), с учетом плацебо-эффекта	2 мг: -8,6 4 мг: -10,2 8 мг: -9,6 16 мг: -10,4 32 мг: -12,3	1 мг: +2 5 мг: +0,4 10 мг: -2,8 25 мг: -2 37,5 мг: -3,6 50 мг: -3,9 75 мг: -6,6 100 мг: -6,5 150 мг: -8,1 200 мг: -6,3 300 мг: -10,1 600 мг: -11,5 900 мг: -8,4	10 мг: -3,8 25 мг: -4,0 50 мг: -9,2 100 мг: -5,1 150 мг: -6,7	2,5 мг: -4,2 5 мг: -6,6 10 мг: -7,4 20 мг: -9,8 40 мг: -11,4 80 мг: -13,0	20 мг: -5,0 80 мг: -7,3 160 мг: -7,6 320 мг: -9,3
Рассчитанные значения E _{max} для остаточного САД (мм рт. ст.) в положении сидя	-11,3	-11,2	-6,9	-12,4	-8,9

Примечания: Δ – изменение по сравнению с исходным уровнем; рекомендуемые поддерживающие дозы выделены. ^aИспользованы значения, указанные на графиках.

удваивались на 4-й неделе при отсутствии ответа на терапию.

Во втором исследовании сравнивалась антигипертензивная эффективность олмесартана (20 мг), лозартана (50 мг), ирбесартана (150 мг) и валсартана (80 мг) в ходе 8-недельной терапии фиксированными дозами у 588 пациентов с гипертензией [28]. Несмотря на то, что в данном исследовании выполнялось и амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), основной конечной точкой был уровень АД при его случайном или казуальном (casual) измерении. Казуальные показатели АД были использованы в данном обзоре.

В третьем исследовании сравнивались эффекты 8-недельной терапии олмесартаном (20 мг) и кандесартаном (8 мг) на показатели СМАД у 645 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [29]. В настоящий анализ вошли казуальные показате-

ли остаточного уровня АД, измеренного в положении сидя.

Результаты

Связь между дозой препарата и антигипертензивной эффективностью

В целом, в наш обзор вошли данные 7280 пациентов, в том числе 5769 получавших БРА больных и 1511 получавших плацебо лиц. В табл.2 представлены средние величины снижения остаточных САД и ДАД, измеренных в положении сидя, от исходного уровня до уровня через 8 недель терапии. Эти данные были использованы для построения кривых дозозависимости (рис. 1 и 2).

Олмесартан вызывал значимое дозозависимое снижение остаточного ДАД, и все изучаемые дозы (от 2,5 до 80 мг) были достоверно более эффективными, чем плацебо ($p < 0,001$) [23]. При сравнении РПД отде-

Таблица 3

Динамика артериального давления в исследованиях, сравнивавших олмесартан и другие БРА

Препараты	Олмесартан в сравнении с лозартаном	Олмесартан в сравнении с лозартаном, валсартаном и ирбесартаном	Олмесартан в сравнении с кандесартаном
Авторы	Stumpe et al., 2002 [27]	Opafil et al., 2001 [28]	Brunner et al., 2003 [29]
Дозы (мг/сут, однократно)	Олмесартан 10-20 Лозартан 50-100	Олмесартан 20 Лозартан 50 Валсартан 80 Ирбесартан 150	Олмесартан 20 Кандесартан 8
Общее число пациентов	316	588	645
Число пациентов в каждой группе	Олмесартан: 160 Лозартан: 156	Олмесартан: 147 Лозартан: 150 Валсартан: 145 Ирбесартан: 146	Олмесартан: 312 Кандесартан: 323
Начальный период плацебо (недели)	3	4	2
Период активного лечения (недели)	12	8	8
ДАД согласно критериям гипертензии	95-114	100-115	100-120, САД >150
Среднее исходное ДАД (мм рт. ст.)	101,6	104	104,6±3,7
Δ ДАД, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)	Олмесартан: -10,6±0,5 Лозартан: -8,5±0,6*	Олмесартан: -11,5 Лозартан: -8,2* Валсартан: -7,9* Ирбесартан: -9,9*	Олмесартан: -15,8±8,9 Кандесартан: -15,1±7,9
Среднее исходное САД (мм рт. ст.)	159,4	156,3	162,5±9,3
Δ САД, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)	Олмесартан: -14,9±1,0 Лозартан: -11,6±1,0*	Олмесартан: -11,3 Лозартан: -9,5 Валсартан: -8,4 Ирбесартан: -11,0	Олмесартан: -21,2±13,0 Кандесартан: -21,1±11,7

Примечания: Δ — изменение по сравнению с исходным уровнем; * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

льных БРА, снижение ДАД для олмесартана в дозе 20 мг (-5,6 мм рт. ст.) было более выраженным, чем для ирбесартана (150 мг), лозартана (50 мг) или валсартана (80 мг), и было сопоставимо с таковым для кандесартана в РПД 8 мг (-6,1 мм рт. ст.).

Эти результаты согласуются с данными, полученными для САД. В частности, олмесартан в РПД 20 мг вызывал большее снижение САД, чем РПД других изучаемых БРА [23]. Кривые дозозависимости для каждого отдельного препарата продемонстрировали более выраженную эффективность олмесартана (более высокий уровень плато для максимального снижения ДАД и САД). Единственным исключением был кандесартан, вызывавший сопоставимое снижение САД.

Степень максимального снижения АД могла быть достоверно оценена для всех изучаемых препаратов, за исключением лозартана. Таким образом, данные для четырех БРА (олмесартана, кандесартана, ирбесартана и валсартана) были включены в модель $E_{\max}$, с коэффициентами корреляции 0,77-0,93 для ДАД и 0,84-0,99 для САД (соответствующие коэффициенты детерминации — 60-97% и 70-98%). Это подтверждает валидность и надежность модели, использованной для построения кривых дозозависимости. Распределение данных, полученных для лозартана, было недостаточно типичным для включения в модель

(коэффициенты корреляции для САД и ДАД 0,39 и 0,72, соответственно; коэффициенты детерминации 15% и 52%, соответственно), и интерпретация рассчитанных величин $E_{\max}$ не представлялась возможной. Показатели $E_{\max}$ в отношении снижения ДАД и САД составляли, соответственно, — 9,0/-12,4 мм рт. ст. для олмесартана, — 6,7/-11,3 мм рт. ст. — для кандесартана, — 6,5/-11,2 мм рт. ст. для ирбесартана и — 6,3/-8,9 мм рт. ст. — для валсартана.

Исследования, в которых олмесартан сравнивали с другими БРА

Динамика уровней ДАД и САД, при сравнении исходных и наблюдаемых по окончании исследования значений, не была сопоставимой для всех изучаемых БРА (табл.3, рис. 3 и 4).

В первом исследовании [27], сравнивавшем лозартан в дозе 50-100 мг и олмесартан в дозе 50-100 мг, снижение ДАД было достоверно более выражено ($p < 0,05$) в группе олмесартана (-10,6 мм рт. ст. по сравнению с -8,5 мм рт. ст. в группе лозартана). Кроме того, снижение САД было более заметным на фоне приема олмесартана (-14,9 мм рт. ст.), по сравнению с терапией лозартаном (-11,6 мм рт. ст.) на 12-й неделе ($p \leq 0,05$). Средние различия между группами лечения составляли -3,3 и -2,1 мм рт. ст. для САД и ДАД, соответственно. Среди принимавших олмесартан

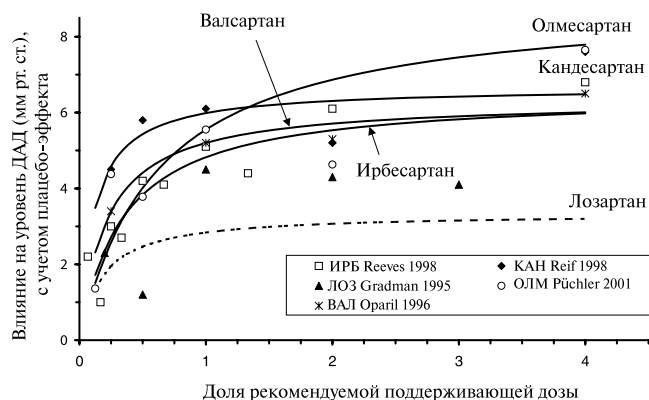


Рис. 1. Кривые дозозависимости для диастолического артериального давления, с учетом плацебо-эффекта.

больных было меньше лиц, нуждавшихся в постепенном увеличении дозы препарата (42%), нежели среди получавших лозартан пациентов (63%).

Более выраженная антигипертензивная эффективность олмесартана также была отмечена в клиническом испытании, сравнивавшем олмесартан с ирбесартаном, лозартаном и валсартаном [28]. Через 8 недель терапии снижение ДАД, измеренного в положении сидя, составляло -11,5 мм рт. ст. для олмесартана, против -8,2 мм рт. ст. для лозартана, -7,9 мм рт. ст. для валсартана и -9,9 мм рт. ст. для ирбесартана. Среднее снижение ДАД, по сравнению с исходным уровнем, было достоверно больше для олмесартана в дозе 20 мг, чем для поддерживающих доз лозартана (50 мг; -3,3 мм рт. ст.; $p < 0,0005$), валсартана (80 мг; -3,6 мм рт. ст.; $p < 0,0005$) и ирбесартана (150 мг; -1,6 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Снижение среднего уровня САД было более выраженным у больных, принимавших олмесартан, по сравнению с получавшими лозартан и ирбесартан, хотя эти различия и не достигали статистической значимости [27].

Дополнительный анализ данных с использованием результатов СМАД [30] продемонстрировал более выраженное снижение средних уровней АД для олмесартана, по сравнению с валсартаном, для всех временных интервалов (24 ч, дневное и ночное время, последние 2 и 4 ч мониторинга). Для ряда временных интервалов были отмечены статистически достоверные различия между олмесартаном и лозартаном в пользу первого. Достоверно большее снижение САД для олмесартана, по сравнению с ирбесартаном, было зарегистрировано для последних 4 ч СМАД. Олмесартан также обеспечивал больший антигипертензивный эффект в утренние часы [30].

В третьем сравнительном исследовании олмесартан в дозе 20 мг более эффективно снижал ДАД, чем кандесартан в дозе 8 мг, через 8 недель терапии (-15,8 против -5,1 мм рт. ст., соответственно). Следует отметить, что различия между препаратами были статистически значимыми для основных параметров СМАД — дневного ДАД (-1,55 мм рт. ст.) и суточного ДАД, а также суточного САД [29].

Обсуждение

Результаты данного обзора плацебо-контролируемых исследований дозозависимости для рекомендуемых доз различных БРА демонстрируют, что антигипертензивная эффективность олмесартана, определяемая как максимальное снижение АД на уровне плато кривой дозозависимости, превышает таковую для лозартана, ирбесартана, валсартана и кандесартана. Анализ результатов исследований, непосредственно сравнивавших рекомендуемые дозы олмесартана и остальных БРА, также подтверждает наличие более выраженного антигипертензивного эффекта у олмесартана.

Плацебо-контролируемые исследования дозозависимости

Анализ кривых, отражающих связь дозы препарата и его антигипертензивной эффективности, подтвердил, что однократный прием РПД каждого изучаемого БРА (олмесартан 20 мг, кандесартан 8 мг, ирбесартан 150 мг, лозартан 50 мг и валсартан 80 мг) практически полностью обеспечивает максимальный антигипертензивный эффект.

Модель $E_{\max}$, использованная нами для расчета максимального снижения АД, была применима ко всем БРА, за исключением лозартана. Коэффициенты корреляции были очень высокими, от 0,77 до 0,99, что убедительно подтверждает внутреннюю валидность модели. Следует отметить, что при использовании упрощенной регрессионной модели Lineweaver–Burk, показатели, рассчитанные для ирбесартана ($E_{\max}$ -6,5 и -11,2 мм рт. ст. для ДАД и САД соответственно), были весьма близки к результатам, ранее полученным Reeves et al. [25] (-6,6 и -11,3 мм рт. ст. соответственно). В последнем исследовании для полной модели использовались индивидуальные данные с добавлением к числителю величины α — коэффициента наклона Хилла. Это подтверждает внешнюю валидность полученных нами результатов.

Преимущества олмесартана в отношении рассчитанной величины $E_{\max}$ согласуются с его более выраженным антигипертензивным эффектом при сравнении рекомендуемых доз этого препарата и других БРА. Данные сравнения между представителями класса БРА носили непрямой характер, поскольку основывались на анализе отдельных опубликованных исследований. Таким образом, полученные результаты должны интерпретироваться с осторожностью, в рамках специфического контекста, описанного в данной статье. В то же время, наш анализ ограничивался исследованиями, сопоставимыми по дизайну, продолжительности и характеристикам включенных пациентов, и все результаты были скорректированы с учетом плацебо-эффекта.

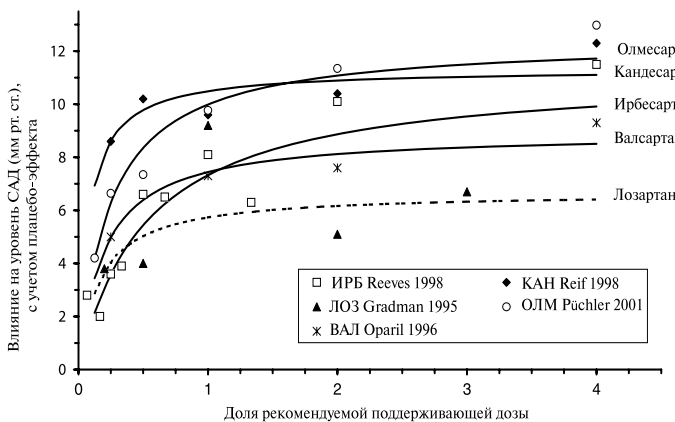


Рис. 2. Кривые дозозависимости для систолического артериального давления с учетом плацебо-эффекта.

Исследования, напрямую сравнивавшие отдельные БРА

Наш основной результат, заключающийся в более выраженной эффективности олмесартана в плацебо-контролируемых исследованиях дозозависимости, также поддерживается данными исследований, напрямую сравнивавших олмесартан с другими БРА. В частности, олмесартан дополнительно снижал АД на 0,7–3,6 мм рт. ст. по сравнению с препаратами сравнения.

Фармакологические различия между отдельными БРА

В основе различий максимального антигипертензивного эффекта между отдельными БРА, используемыми в клинической практике, могут лежать несколько причин. Эти препараты обладают общим механизмом действия, а именно — антагонизмом по отношению к рецепторам ангиотензина II 1 типа. В то же время, они существенно отличаются между собой по способности связывания с ангиотензиновыми рецепторами, которая максимальна для олмесартана и кандесартана [31]. Кроме того, кандесартан и ирбесартан являются неконкурентными антагонистами рецепторов, в то время как лозартан и валсартан проявляют свойства конкурентных антагонистов. Отдельные БРА также отличаются по своим фармакокинетическим особенностям, в частности, по биодоступности при пероральном приеме, скорости абсорбции, характеру метаболизма, путям и скорости элиминации [31–33]. На основании величин периода полувыведения, лозартан и валсартан могут считаться короткодействующими веществами, в то время как кандесартана цилексетил, ирбесартан и олмесартан обладают более продолжительным действием.

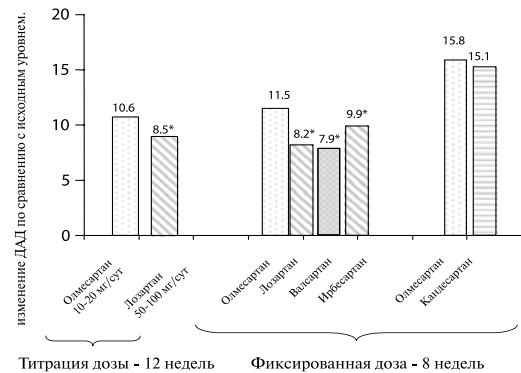


Рис. 3. Динамика казуального диастолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем, в сравнительных исследованиях.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

Клиническое значение антигипертензивной терапии

Более выраженная антигипертензивная эффективность может иметь важное клиническое значение, поскольку даже относительно небольшое снижение АД ассоциируется с существенным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Крупные клинические испытания не только показали важность своевременного и эффективного контроля АД [34], но и продемонстрировали существенное влияние снижения давления, даже на несколько мм рт. ст., на уменьшение сердечно-сосудистого риска. Данные двух мета-анализов [1, 3] убедительно показали, что зависимость между уровнем АД и смертностью от мозгового инсульта и инфаркта миокарда имеет линейный характер и сохраняется даже для относительно низкого АД [35]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) частота новых случаев инфаркта миокарда была на 28% ниже в группе лечения с целевым уровнем АД ≤ 80 мм рт. ст., чем в группе с целевым уровнем АД ≤ 90 мм рт. ст., несмотря на то, что средние различия цифр давления для этих групп составляли лишь 4,1 мм рт. ст. [10]. Среднее снижение ДАД на 5 мм рт. ст. ассоциируется со снижением частоты коронарной болезни сердца как минимум на 21%, и частоты мозгового инсульта — на 34% [2]. Снижение ДАД в среднем на 7,5 мм рт. ст. позволяет уменьшить риск коронарной болезни сердца на 21% и инсульта — на 46%. Как подчеркивает Экспертный комитет Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, дополнительное снижение уровней САД и ДАД на 2 и 1 мм рт. ст., соответственно, на фоне приема БРА по сравнению с терапией другими антигипертензивными препаратами, ассоциируется с достоверным снижением относительного риска инсульта, коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, основных сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности [1].

Таким образом, даже небольшое снижение уровня ДАД имеет важное клиническое значение. Снижение

ДАД в среднем на 2 мм рт. ст. может привести к уменьшению распространенности артериальной гипертензии на 17%, а также к снижению риска коронарной болезни сердца на 6% и риска инсульта и транзиторной ишемической атаки – на 15% [36]. Одним из основных результатов исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) была эффективность относительно быстрого снижения АД на 1,5-2 мм рт. ст. в отношении уменьшения сердечно-сосудистого риска [34].

В исследовании SHEP снижение уровня САД в среднем на 3 мм рт. ст. ассоциировалось с уменьшением частоты сердечной недостаточности на 10-20% [37]. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) степень снижения АД была сопоставимой в группах лозартана и контроля [5]. Тем не менее, по окончании исследования снижение среднего САД в положении сидя было на 1 мм рт. ст. больше в группе лозартана. Это ассоциировалось с достоверным снижением относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая заболеваемость, инсульт, инфаркт миокарда) на 13% [5,6]. Кроме того, дополнительный анализ данных, полученных у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета, показал, что среднее различие в уровнях САД по окончании исследования (2 мм рт. ст.) было связано с выраженными различиями в снижении сердечно-сосудистого риска. Исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) продемонстрировало, что дополнительное снижение САД на 2,7 мм рт. ст. в одной из двух групп антигипертензивной терапии сочеталось с более эффективным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [38].

Заключение

Таким образом, в данном обзоре сходных по дизайну, плацебо-контролируемых исследований дозозависимости отдельных БРА были проде-

Литература

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet* (2003) 362 1527–1535.
2. Mac Mahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease; part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet* (1990) 335 765–774.
3. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // *J. Hypertens.* (2003) 2 1055–1076.
4. Egger M., Smith G.D. Meta-analysis bias in location and selection of studies // *BMJ* (1998) 316 61–66.
5. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. 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.
6. Brunner H.R., Gavras H. Angiotensin blockade for hypertension: a promise fulfilled. *Lancet* (2002) 359 990–992.
7. Belz G.G. Angiotensin II dose-effect curves and Schild regression plots for characterization of different angiotensin II AT1 receptor antagonists in clinical pharmacology // *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2003) 56 3–10.
8. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists // *Blood Press.* (2001) 2(Suppl.) 19–24.
9. Meredith P.A. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1)-receptor blockers // *Blood Press.* (2001) 3(Suppl.) 11–17.
10. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // *Lancet* (1998) 351 1755–1762.
11. Elmfeldt D., Olofsson B., Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers.

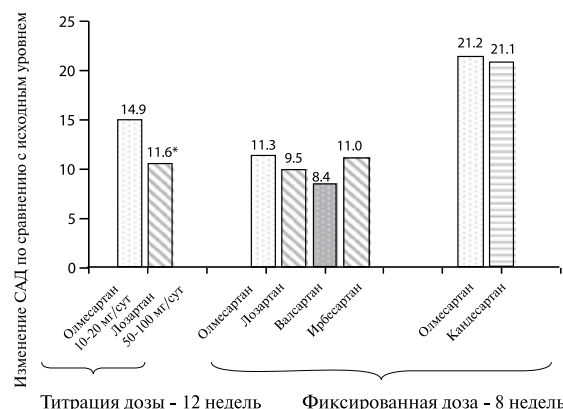


Рис. 4. Динамика казуального систолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем, в сравнительных исследованиях.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

монстрированы клинически значимые внутригрупповые различия максимальной эффективности и эффективности рекомендуемых доз препаратов. Среди изученных БРА, олмесартан снижал уровни ДАД и САД в большей степени, чем остальные препараты. Эти данные согласуются с результатами опубликованных исследований, напрямую сравнивавших БРА между собой и показавших, что антигипертензивная эффективность рекомендуемых доз олмесартана выше, чем для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана.

Существующие различия эффективности отдельных антигипертензивных препаратов имеют существенное клиническое значение, вследствие важности оптимального контроля АД. Для целого ряда антигипертензивных средств оценка дозозависимости в плацебо-контролируемых испытаниях II фазы является проблематичной. В то же время, результаты тщательно спланированных и выполненных исследований могут иметь решающее значение для определения оптимальных доз и максимальной эффективности отдельных антигипертензивных препаратов.

- Differences in potency and efficacy // *Blood Press.* (2002) 11 293–301.
12. Gradman A.H. AT (1)-receptor blockers: differences that matter // *J. Hum. Hypertens.* (2002) 16(Suppl. 3) S9–S16.
 13. Oparil S., Dyke S., Harris F. et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension // *Clin. Ther.* (1996) 18 797–810.
 14. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists // *Lancet* (2000) 355 637–645.
 15. Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect for different AT1-receptor blockers // *Blood Press.* (2001) 10(Suppl. 3) 33–39.
 16. Hobbs F.D.R., Irwin P., Rubner J. Evidence-based treatment of hypertension: what's the role of angiotensin II receptor blockers? // *Br. J. Cardiol.* (2005) 12 65–70.
 17. Brouil J.A., Burke J.M. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. *Clin. Ther.* (2003) 25 1041–1055.
 18. Whittaker A. A review of olmesartan medoxomil: a new angiotensin II receptor blocker // *Br. J. Cardiol.* (2005) 12 125–129.
 19. Nies A.S. Principles of therapeutics, in: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edn., McGraw-Hill Press, New York, 2001, pp. 45–66.
 20. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension, 2004. EMEA. CPMP/EWP/238/95 Rev. 2. London, 23 June.
 21. Brunner H.R., Menard J., Waerber B. et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations // *J. Hypertens.* (1990) 8 3–11.
 22. Oates J.A., Brown N. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension, in: Hardman J.G., Limbird L.E. (Eds), Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edn., McGraw-Hill Press, New York, 2001.
 23. Püchler K., Laies P., Stumpe K.O. Blood pressure response, but no adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist // *J. Hypertens.* (2001) 19(Suppl. 1) S41–S48.
 24. Reif M., White W.B., Fagan T.C. et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* (1998) 82 961–965.
 25. Reeves R.A., Lin C.S., Kassler-Taub K., Pouleur H. Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension. An integrated analysis // *Hypertension* (1998) 31 1311–1316.
 26. Gradman A.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension // *Hypertension* (1995) 25 1345–1350.
 27. Stumpe K.O., Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs // *J. Hum. Hypertens.* (2002) 16(Suppl. 2) S24–S28.
 28. Oparil S., Williams D., Chrysant S., Marbury T., Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension // *J. Clin. Hypertens.* (2001) 3 283–291, 318.
 29. Brunner H.R., Stumpe K.O., Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension // *Clin. Drug Invest.* (2003) 23 419–430.
 30. Smith D., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan // *Am. J. Cardiovasc. Drugs* (2005) 5 41–50.
 31. Norwood D., Branch E., Smith B., Honeywell M. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review // *Drug Forecast.* (2002) 27 611–618.
 32. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers // *Am. J. Hypertens.* (2000) 13 (Suppl 1) 18S–24S.
 33. Stumpe K.O. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials // *Clin. Ther.* (2004) 26(Suppl. A) A33–A37.
 34. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet* (2004) 363 2022–2031.
 35. Whelton P.K. Epidemiology and the prevention of hypertension // *J. Clin. Hypertens.* (2004) 6 636–642.
 36. Cook N.R., Cohen J., Hebert P.R., Taylor J.O., Hennekens C.H. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention // *Arch. Intern. Med.* (1995) 155 701–709.
 37. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension; final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA* (1991) 264 3255–3264.
 38. Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet* (2005) 366 907–913.

Abstract

The aim of the present work was to review published studies, investigating the dose-related efficacy on blood pressure (BP) of olmesartan and of other commercially available angiotensin II type I receptor blockers (ARBs). Patient population comprised mild to moderate hypertensive adult patients. We selected studies with comparable design and dose ranges. Dose-effect relationship plots were fitted for diastolic (DBP) and systolic (SBP) BP to the simplified Emax model. We also examined controlled studies of olmesartan vs. other individual ARBs. Our overview was based on 7280 patients, of whom 5769 received an ARB, and 1511 received placebo. Except for losartan, the data fitted correctly to the Emax model, with correlation coefficients ranging from 0.77 to 0.99. BP-lowering efficacy defined as Emax was superior with olmesartan, (DBP/SBP, mmHg: -9,0/-12,4) when compared with candesartan (-6,7/-11,3), irbesartan (-6,5/-11,2), and valsartan (-6,3/-8,9). Head-to-head comparisons of olmesartan to each of the other ARBs used at per-label “recommended doses” support the finding of a greater BP-lowering effect of olmesartan. This overview suggests that clinically relevant differences in maximal efficacy, as well as in efficacy of per-label recommended doses can be evidenced among individual ARBs. Olmesartan efficacy was consistently at the highest end of the range of efficacy of ARBs studied.

Keywords: Angiotensin II receptor blockers, antihypertensive treatment, dose-response, hypertension.

Поступила 06/07-2010

АСПИРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА И КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бубнова М.Г.

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Росмедтехнологии, Москва

Резюме

В представленном обзоре освещены основные вопросы, касающиеся применения аспирина в профилактике различных проявлений атеротромбоза и коронарной болезни сердца (КБС). Представлены данные, раскрывающие основной механизм действия аспирина, а также описаны другие положительные его эффекты, не связанные с антиагрегационной активностью препарата. Обозначены группы пациентов в первичной и вторичной профилактике, которым следует назначать аспирин в виде его доказанных в крупных исследованиях профилактических эффектов. В статье рассматриваются вопросы баланса клинической пользы аспирина к риску его приема.

Ключевые слова: атеротромбоз, коронарная болезнь сердца, аспирин, профилактика.

Атеротромбоз как термин, указывающий на связь между атеросклерозом и тромбообразованием, появился в конце XX века [1]. Именно тогда стало очевидно, что формирование, рост и разрыв атеросклеротической бляшки очень тесно связаны с активацией тромбоцитов, каскадом коагуляции и системой фибринолиза.

Атеротромбоз морфологически — это атероматозная бляшка с поврежденной (разрыв, трещины или эрозии) поверхностью, “прикрытой” тромбоцитарными массами (тромбом). Именно такая бляшка — причина всех острых сосудистых катастроф.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы есть результат одновременной активации тромбоцитов и каскада коагуляции. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с адгезии (их приклеивания) к поврежденному участку сосуда, лишенного эпителия, затем наступает фаза агрегации (их склеивания) с формированием первичных тромбоцитарных “пробок”. Такие тромбы непрочны и легко размываются током крови, являясь причиной микрососудистой обструкции.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромбов и реализуются в виде разнообразных форм коронарной болезни сердца (КБС), ишемической болезни мозга, перемежающейся хромоты и абдоминальной жабы, которые признаются наиболее частыми причинами смерти большинства жителей планеты.

Предполагается, что к 2030 году смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вырастет до 24,2 миллионов человек. В связи с этим остро стоит вопрос об эффективности профилактической стратегии, в том числе и в России, которая относится к странам высокого риска.

Коварство атеротромбоза заключается в его постоянном прогрессировании и системном поражении сосудов. Больной, перенесший атеротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например,

после первого перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) вероятность развития второго (включая смерть) увеличивается в 5-7 раз, а мозгового инсульта (МИ) — в 3-4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного МИ увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ — в 2-3 раза (включая внезапную смерть).

Применение препаратов, ингибирующих функции тромбоцитов, патогенетически оправданно при всех проявлениях атеротромбоза, и доказательно обоснована терапия в профилактике его осложнений.

Аспирин и основной механизм действия

Аспирин — первый антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике. Аспирин — основа профилактики и лечения атеротромбоза, а также связанных с ним серьезных осложнений. Аспирин рассматривается как “золотой” стандарт для тестирования новых антиагрегантных препаратов.

Действующим веществом аспирина является ацетилсалициловая кислота (АСК). Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом Hofmann F. в 1897 году. Лишь в 1967 году Weiss и Aledort установили, что аспирин в дозе 100 мг/сут ингибирует агрегацию тромбоцитов [2]. Понимание механизма антитромбоцитарного действия аспирина стало возможным после высказанного английским фармакологом Vane JR. в 1971 году предположения о том, что аспирин угнетает синтез простагландинов (ПГ) [3]. В том же году Smith JH. и Willis AL. описали механизм действия аспирина, связанный с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ-1) тромбоцитов [4]. В дальнейшем биохимические аспекты действия аспирина были уточнены, и, по современным представлениям, ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента.

Следствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием аспирина — уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндопериксидов PGG_2

и ПГН₂, которые служат предшественниками тромбоксана А₂ (ТХА₂).

ТХА₂ — один из основных индукторов агрегации и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана А₂ под действием аспирина сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7-10 дней).

Антиагрегационный эффект аспирина — дозозависимый. Использование малых доз для действия аспирина оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза ТХА₂ в наименьшей степени угнетается синтез ПГІ₂ — важнейшего антиагреганта и вазодилатора. Снижение синтеза ПГІ₂ в эндотелии сосуда может наблюдаться при дозах аспирина > 300 мг/сут. Вот почему для профилактических целей применять аспирин > 300 мг/сут нецелесообразно из-за снижения его антитромбоцитарного эффекта. Кроме того, при использовании малых доз аспирина в меньшей степени ингибируется образование ПГЕ₂ — цитопротектора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может ослаблять его локальный ulcerогенный эффект.

Аспирин и дополнительные механизмы

В последние несколько лет активно обсуждаются другие механизмы действия аспирина, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Такие гемостатические эффекты аспирина, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови не связаны с подавлением синтеза ТХА₂.

Аспирин, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина. Также аспирин, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии аспирина нити фибрина утолщаются, а точнее “разрыхляются”, что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение.

Важной особенностью действия аспирина является его способность стабилизировать “взрывоопасную” атероматозную бляшку (рис.1). Аспирин подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (NK-kB) и интерлейкина-1β), а также нормализует уровень С-реактивного белка [5]. Это имеет большое значение, так как воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и тромбообразования.

Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия аспирина, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления — свободных ОН-радикалов [6]. Аспирин стимулирует продукцию ферритина, кото-

рый связывает свободные радикалы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа. В терапевтических концентрациях аспирин повышает продукцию ферритина в 5 раз.

В эксперименте установлено ингибирующее влияние аспирина на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить процесс атерогенеза. Аспирин может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO)-синтазы, через которую реализуются его и эндотелий-протективное, и антиоксидантное действия. Аспирин стимулирует и/или подавляет активности разных митоген-активированных протеинкиназ.

Многие полезные эффекты аспирина не зависят от его антиагрегационного действия, отличают его от других антиагрегантов и делают уникальным препаратом. Можно полагать, что эти эффекты аспирина также значимы в его профилактическом влиянии.

Аспирин и фармакологические аспекты

АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его T_{1/2} (период полувыведения) не более 15-20 минут. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30-40 минут, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через час после приема. При этом антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 часов после приема, что позволяет назначать ее один раз в сутки.

У широко используемых кишечнорастворимых (КР) форм аспирина всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме наступает через 3-4 часа. В связи с такими особенностями фармакокинетики КР форму аспирина рационально использовать только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Как правило, желаемый уровень агрегации тромбоцитов может быть обеспечен при применении 100 мг аспирина.

При острых ситуациях следует принять нагрузочную дозу быстрорастворимого аспирина или разжевать таблетку обычного аспирина. Если разжевать таблетку КР аспирина, то максимальное антиагрегационное действие наступает через 30 минут [7].

Аспирин и вторичная профилактика

Доказательная база применения аспирина в настоящее время одна из наиболее больших и мощных. Так, по данным мета-анализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включившего более 50 исследований на 100 000 больных, показано, что применение аспирина с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения — на 30%. [8].

В Шведском исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2035 больных стабильной стено-

Таблица 1

Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с инфарктом миокарда на фоне приема аспирина в разные сроки наблюдения (исследование ISIS-2)

Сердечно-сосудистые события	Снижение риска (% $\pm$ SE)	
	Через 1 мес.	После 5 лет
Нефатальный инсульт	46 $\pm$ 17	41 $\pm$ 11
Повторный ИМ	49 $\pm$ 9	31 $\pm$ 5
Сердечно-сосудистая смерть	23 $\pm$ 4	15 $\pm$ 5
Любое сердечно-сосудистое событие	28 $\pm$ 4	25 $\pm$ 5

кардией в течение 15 месяцев получали аспирин 75 мг или плацебо на фоне антиангинальной терапии соталолом. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе аспирина снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности — на 22-32% [9].

По данным другого мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration) при приеме аспирина абсолютное снижение риска серьезных ССО составило $33\pm 7\%$ на 1000 леченных в течение 26 мес. после перенесенного ИМ; $39\pm 5\%$ на 1000 больных острым ИМ, леченных в течение месяца; $27\pm 8\%$ на 1000 леченных в течение 34 мес. после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА); $10\pm 3\%$ на 1000 больных с острым инсультом, леченных 0,8 мес. и $23\pm 5\%$ на 1000 пациентов с высоким риском тромбоза, леченных 29 мес. [10].

Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных убедительно показало, что назначение аспирина (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события (ССС) на каждую 1000 наблюдений [11]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц увеличения выживаемости и в последующие годы (табл. 1) [12].

У пациентов, перенесших операции на коронарных артериях, польза от применения аспирина также высокая. По данным мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration) назначение аспирина больным после коронарной ангиопластики сопровождалось 53% снижением риска ССО ($p<0,0001$) [10]. Авторы этого мета-анализа отдельно оценили результаты лечения больных с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов ($n=9214$ из 42 рандомизированных исследований). Снижение риска серьезных ССО на фоне приема аспирина у них составило 23% ($p=0,004$).

Аспирин — идеальный антитромботический препарат для широкого круга пациентов. Аспирин снижает частоту ИМ и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и аорто-коронар-

ного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска (ФР) ССЗ [13].

У определенных групп пациентов и при некоторых клинических состояниях доказана эффективность комбинации аспирина с другими антиагрегантами [13]:

1. аспирин + клопидогрел — профилактика тромбоза стента у пациентов, подвергнутых ЧКВ, а также у больных нестабильной стенокардией и ИМ (острым коронарным синдромом, ОКС);
2. аспирин + варфарин — профилактика тромбоэмболии и сосудистой смерти у больных с механическими протезами клапанов сердца;
3. аспирин + дипиридомол у больных с ишемическим инсультом атеротромботической природы;
4. малые дозы аспирина + гепарин у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

Следует заметить, что клинические эффекты аспирина в снижении риска основных ССО (включая ИМ и инсульт) у мужчин и женщин во вторичной профилактике аналогичны в отличие от его применения в первичной профилактике.

Аспирин и первичная профилактика

После того, как была установлена положительная роль аспирина во вторичной профилактике ССЗ, были предприняты усилия по изучению его эффективности в первичной профилактике. Так, мета-анализ 4 крупных исследований по первичной профилактике показал, что лечение аспирином безопасно и эффективно у лиц с риском развития ССО 1,5% и более в год [14].

В первичной профилактике применение аспирина может быть оправдано у многих больных группы среднего риска (ежегодный риск ССО около 1-3% в год). Такой риск чаще определяется у лиц с несколькими ФР. В исследовании HOT, в котором 18790 мужчин и женщин получали интенсивную антигипертензивную терапию, лечение аспирином (75 мг/сут) привело к снижению частоты основных ССО (на 15%, $p=0,003$) и всех случаев ИМ (на 36%, $p=0,002$) [15]. В тоже время абсолютная польза аспирина для данной категории больных с целью первичной профилактики оказалась невысокой против вторичной профилактики (табл. 2).

В исследование WHS (Women's Health Study) было включено 39867 практически здоровых женщин в возрасте старше 45 лет, получавших аспирин в желудочно-

Таблица 2

Применение аспирина в различных клинических ситуациях: баланс польза/риск (рекомендации American College of Chest Physicians, 2008)

Клиническая ситуация	Число предотвращенных ССО (на 1000 чел/год)	Количество серьезных желудочно-кишечных кровотечений (на 1000 чел/год)	Баланс пользы/риска
Мужчины от низкого до высокого риска ССО	1-2	1-2	Польза = риск
Артериальная гипертензия	1-2	1-2	
Стабильная стенокардия	10	1-2	Польза > риск
Перенесенный ИМ	20	1-2	Польза >> риск
Нестабильная стенокардия	50	1-2	Польза >>> риск

растворимой оболочке в дозировке 100 мг (Аспирин Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия) плацебо (десятилетнее наблюдение) [16]. Использование аспирина привело к снижению риска развития всех видов инсульта на 17% ($p=0,04$), ишемического инсульта – на 24% ($p=0,009$), нефатального инсульта – на 19% ($p=0,02$) и ТИА – на 22% ($p=0,02$). Большую эффективность аспирин продемонстрировал у женщин старше 65 лет. Однако, у них достоверно ($p=0,05$) увеличился (на 16%) риск большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). В WHS у женщин также не были получены доказательства эффективности применения аспирина в профилактике ИМ (фатального и нефатального) и смерти от ССЗ и любых причин.

Рекомендации по применению аспирина

Аспирин следует назначать один раз в день во всех клинических случаях, когда польза антитромбоцитарной профилактики перевешивает возможный риск, прежде всего риск ЖКК. Главный вопрос, который по-прежнему актуален – какие дозы аспирина следует назначать больным?

Поиски минимальной и эффективной дозы аспирина не только способ свести к минимуму дозозависимые нежелательные явления (НЯ) АСК, но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта. Следствием этого может быть повышение переносимости и приверженности больных аспирину.

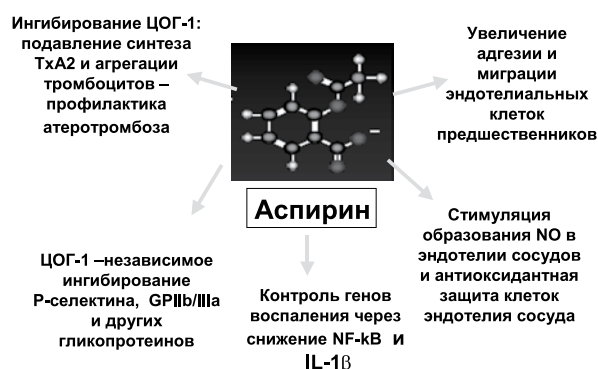


Рис. 1. Аспирин как препарат с множественными механизмами действия.

Результаты вышеупомянутого мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), оценивающие эффективность разных доз (в диапазоне 30-1500 мг/сут) аспирина во вторичной профилактике ССО, показали, что назначение аспирина в низких дозах (75-150 мг/сут) для длительной терапии сопровождается наиболее выраженным эффектом (рис.2) [10]. В тоже время при применении аспирина в дозе менее 75 мг/сут ее терапевтическая эффективность снижается и об этом надо помнить, когда вопрос идет о профилактики атеротромбоза у больных КБС.

Имеющиеся данные подтверждают профилактическую эффективность аспирина в дозе 75-100 мг/сут. для длительной терапии у пациентов высокого риска (ежегодный риск ССО $\geq 3\%$) (табл.3). В тех случаях, когда необходимо немедленно добиться антитромботического эффекта (например, при развитии ОКС или острого ишемического инсульта), аспирин назначается в ударной дозе 160-325 мг с целью быстрого и полного подавления ТХ А₂-зависимой агрегации тромбоцитов.

Основная дискуссия по использованию аспирина в клинической практике базируется на балансе пользы и риска. В большей степени это касается первичной профилактики, поскольку во вторичной профилактике достигнут консенсус о целесообразности назначения аспирина всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) и имеется только некоторое варьирование дозы аспирина в рекомендуемых границах. Эти пробле-

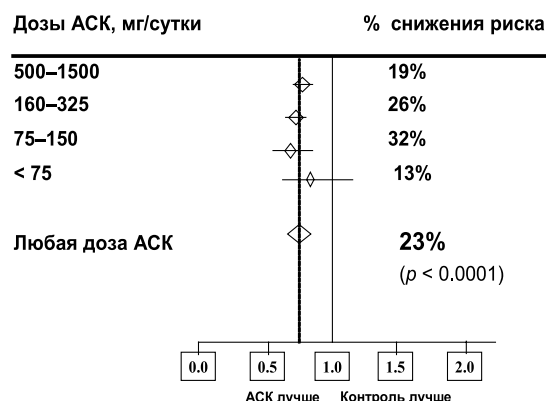


Рис. 2. Дозы АСК и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска.

Таблица 3

Состояния, при которых установлена эффективность аспирина, и минимальные эффективные ежедневные дозы

Показание	Минимальная эффективная доза, мг/сут.
Мужчины группы риска	75
Артериальная гипертензия	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Острый ИМ	160
ТИА и ишемический инсульт	50
Выраженный каротидный атеросклероз	75
Острый ишемический инсульт	160
Фибрилляция предсердий	325

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

мы освещаются в различных международных и российских рекомендациях. Экспертами обозначены следующие согласованные позиции:

1. польза от приема аспирина превышает риск кровотечений у больных с разными формами КБС и у пациентов, отнесенных к высокой группе риска;
2. риск кровотечений может превышать пользу аспирина у лиц с низким риском;
3. при длительном лечении эффективная доза аспирина в среднем 75–100 мг/сут (в разных рекомендациях она варьирует в пределах от 75 до 162 мг) является подходящей для получения максимального эффекта и минимизации ее токсичности;
4. прием антиагрегантов и во вторичной, и в первичной профилактике возможен только после достижения целевых уровней артериального давления (ниже 140/90 мм рт.ст.).

Какие пациенты должны получать аспирин согласно международным рекомендациям:

1. Все больные с установленными ССЗ, лечимыми во вторичной профилактике.
2. В первичной профилактике имеются разногласия между рекомендациями возможно из-за отсутствия или малочисленности исследований в специальных группах (например, у пациентов с умеренным риском КБС)
3. Однако, можно рассуждать о назначении аспирина, если у пациента имеется:
 - сахарный диабет 2 типа;
 - 10-летний риск развития КБС $\geq 20\%$ по Фрамингемской шкале (по системе SCORE $> 10\%$);
 - 10-летний риск КБС 10–20% (SCORE $> 5\%$) при артериальной гипертензии (АГ) с повышением уровнем креатинина ($> 1,3$ мг/дл или > 115 мкмоль/л) в сыворотке крови или у пациентов с высоким изолированным ФР (общий холестерин (ХС) ≥ 8 ммоль/л или отношение общий ХС/ХС липопротеидов высокой плотности ≥ 8).

В конце 2009 года вышли обновленные рекоменда-

Таблица 4

Сердечно-сосудистый риск*, при котором польза от назначения аспирина в первичной профилактике превышает риск кровотечений (рекомендации USPSTF, 2009)

Мужчины		Женщины	
Возраст, лет	10-летний риск КБС, %	Возраст	10-летний риск инсульта, %
45–59	$\geq 4\%$	55–59	$\geq 3\%$
60–69	$\geq 9\%$	60–69	$\geq 8\%$
70–79	$\geq 12\%$	70–79	$\geq 11\%$

Примечание: * риск оценивается по Фрамингемской шкале; таблица применима к лицам, не принимающим нестероидные противовоспалительные средства, без болей в эпигастрии и язвенной болезни в анамнезе.

ции Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [17].

USPSTF рекомендует назначать аспирин:

1. мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска развития ИМ, поскольку в этом возрасте польза от аспирина превышает риск осложнений (кровотечений);
2. женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

В рекомендациях USPSTF заключено, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения аспирина в первичной профилактике у лиц в возрасте 80 лет и старше. Чтобы решить вопрос потенциальной профилактической эффективности аспирина следует учитывать не только возраст пациента, но и исходный 10-летний сердечно-сосудистый риск. Для использования рекомендаций в условиях врачебной практики можно воспользоваться табл. 4 [17].

Применение аспирина в первичной профилактике рекомендовано мужчинам и женщинам в возрасте старше 50 лет, имеющим, по крайней мере, один основной ФР КБС (курение, АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия).

Аспирин и вопросы безопасности

Несмотря на антитромботическое действие аспирин очень редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями в системе гемостаза. Наиболее частое НЯ при длительном приеме АСК — гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и т. д.). Эти жалобы могут появляться у 25% больных и в 5–10% случаев стать причиной отмены препарата [18]. Более опасным осложнением при приеме АСК является ЖКК, при приеме низких доз — это 2–3% [19].

По данным мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), в течение 5 лет постоянного при-

менения аспирина можно ожидать 3 дополнительных случая серьезных ЖКК на 1000 больных [10].

При назначении аспирина необходимо учитывать абсолютный риск развития кровотечений у каждого конкретного пациента (табл.2). У лиц с очень низким риском развития тромботической окклюзии (менее 1% в год) небольшая величина абсолютной пользы от применения аспирина может быть сведена к нулю из-за повышенного риска геморрагических осложнений. И, наоборот, при высоком риске тромботических осложнений назначение аспирина существенно улучшает течение заболевания, т. е. выгоды от лечения препаратом значительно превышают угрозу развития кровотечения [20].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снижать риск развития гастропатии вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): использование минимально эффективной дозы, выявление ФР гастропатии, назначение ингибиторов протонной помпы и особых лекарственных форм [21].

К ФР развития гастропатии относят язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, прием других препаратов (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, НПВС). Так, у лиц с язвенной болезнью, получающих аспирин, частота развития серьезных ЖКК выше в 3 раза. Использование НПВС в комбинации с аспирином увеличивает вероятность появления ЖКК приблизительно в 4 раза по сравнению с монотерапией аспирином.

Назначение в течение 26 недель эзомепрозола (ингибитора протонной помпы — единственной группы, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВС-гастропатии) в дозе 20 мг/сут. совместно с аспирином снижало риск развития язв желудка и 12-перстной кишки с 5,4% до 1,6% [22].

Сегодня разработка особых форм АСК, например, КР таблетки (Аспирин Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия) — один из возможных путей, направленных на улучшение переносимости препарата. Таблетки Аспирин Кардио, выпускаемого в дозе 100 мг, покрыты оболочкой, в состав которой входят компоненты (целлюлоза, силикон и др.), позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Это устраняет местный повреждающий эффект аспирина на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными [23].

Сравнение безопасности разных форм АСК в одном из мета-анализов показало, что относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме обычной таблетки АСК был 2,6 [95% ДИ (доверительный интервал) — 2,3-2,9], КР формы аспирина — 2,4 [95% ДИ — 1,9-2,9] и АСК с антацидами — 5,3 [95% ДИ — 3,0-9,2] [24].

Безопасность и переносимость КР формы аспирина (Аспирин Кардио) изучалась в многоцентровом, про-

спективном исследовании с участием 577 врачей из Германии [25,26]. В исследование были включены 1156 пациентов, получавших КР аспирин, и 1570 пациентов, принимавших обычную таблетку АСК и переведенные в дальнейшем на прием КР аспирина. Наблюдались пациенты в течение 2-х лет. В исследовании фиксировались не только “большие” (кровотечения из ЖКТ), но и “малые” (изжога, диспепсии) НЯ, характеризующие переносимость препарата.

Результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития НЯ после замены обычной таблетки АСК на КР аспирин: доля больных, предъявляемых жалобы на изжогу, достоверно уменьшились с 37,5% до 19,1% после трех месяцев приема КР аспирина и до 10,5% после 2-х лет терапии. При этом если в начале исследования у 3,3% пациентов имела изжога тяжелой формы и у 13,7% — средне-тяжелой, то к концу исследования таковые ее формы отсутствовали. При приеме КР аспирина достоверно сократилась распространенность чувства переполнения/наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 месяца терапии, и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения.

Итак, исследование выявило очень важный факт при длительном (двухгодичном) применении АСК — более хорошая переносимость КР аспирина по сравнению с обычной формой АСК.

Проблемы и перспективы

В последнее время все более широко обсуждается проблема резистентности терапии к АСК (аспирино-резистентность, АР) — неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять агрегационную функцию тромбоцитов и снижать синтез ТХ А₂. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45%. Такие колебания распространенности феномена в определенной степени противоречат фиксируемым положительным результатам действия АСК и сильно зависят от используемых методов диагностики АР. Одна из частых причин АР — это низкая комплаентность приема аспирина. Так, показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них регулярно не принимали аспирин [27].

Важной задачей сегодня является более широкое назначение аспирина пациентам, которым он абсолютно показан — с ССЗ и высокого риска, поскольку именно эти пациенты (по данным опроса) часто не получают аспирина. Во многом это связано с недопониманием как врачами, так и больными целесообразности лечения аспирином. У части пациентов, прежде всего высокого риска, назначаемые дозы не всегда адекватны (как правило, ниже рекомендуемых для конкретных категорий пациентов). Нередко аспирин заменяется другим препаратом (например, дипиридомолом у больных КБС), что вряд ли может привести к какому-либо улучшению состояния пациента и увеличению эффективности профилактики.

Заключение

Таким образом, при правильном применении (в рекомендуемых дозах) с использованием наиболее безопасных форм, например, КР формы аспирин — эффективное и хорошо переносимое средство профилактики тяжелых осложнений у больных с разными проявлениями атеротромбоза и КБС.

Накапливается все больше данных о целесообразности применения аспирина не только во вто-

ричной, но и в первичной профилактике, т. е. у лиц, с повышенным риском развития ССО. В тяжелых случаях, когда требуется применение других антиагрегантов, аспирин остается основой современной профилактической антитромбоцитарной терапии.

Широкое применение аспирина всеми нуждающимися согласно принципам доказательной медицины может значительно улучшить показатели сердечно-сосудистой смертности в России.

Литература

1. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз 2008; 1: 22-26.
2. Weiss HJ, Aledort LM Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. Lancet 1967; II: 495-497.
3. Vane JR Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drug. Nature (New Biol) 1971; 231: 232-235.
4. Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature (New Biol) 1971; 231: 235-237.
5. Cleland JGF. Fspirin, In D.L.Mann. Heart Failure 2004, Elsevier Inc.; 660-669.
6. Grosser N, Schrder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. Arterios Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1345-1348.
7. Jimenez AH et al Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young man. Am J Cardiol 1992; 69: 258-262.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
9. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340: 1412-1425.
10. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 342: 71-86.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2, Lancet 1988; 2i: 349-360.
12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Short- and long-term risk reduction in vascular events with aspirin. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(1): 95-107.
13. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеротромбоз 2009; 1 (2): 38-54.
14. Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. Heart 2001; 85: 265-271.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet, 1998; 351: 1755-1762.
16. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women N Engl J Med 2005; 352: 1293-12304.
17. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2009; 150: 396-404.
18. Lanasa A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis 2002; 33 (Suppl.2): S29-S34.
19. Raderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 219-226.
20. Patrono C., Collier B, Dalen J et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 2001; 119: 39S-63S.
21. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 8(7): 102-107.
22. Yeomans N, Lanasa A, Labenz J et al Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465-2473.
23. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-1416.
24. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 563-571.
25. Dietz R, Rauch B, Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft Kardiologie — Herz- und Kreislau fforschung (DGK) Z Kardiologie 2003; 92: 501-521.
26. Kubler W, Darius H, Prim re Prevention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin Z Kardiologie 2005; 93: 66-73.
27. Cole FT, Hundson N, Liew LC et al Protection of Human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (2): 187-193.

Abstract

This review is focused on the main aspects of aspirin therapy in the prevention of various atherothrombosis manifestations and coronary heart disease (CVD). The major mechanism of aspirin action is explained, and additional aspirin benefits, unrelated to its anti-aggregant activity, are described. Clinical groups in need for aspirin therapy, as a part of primary or secondary prevention, are specified, based on the evidence from large clinical trials. The benefits and risks of aspirin therapy are discussed.

Key words: Atherothrombosis, coronary heart disease, aspirin, prevention.

Поступила 15/06 — 2010



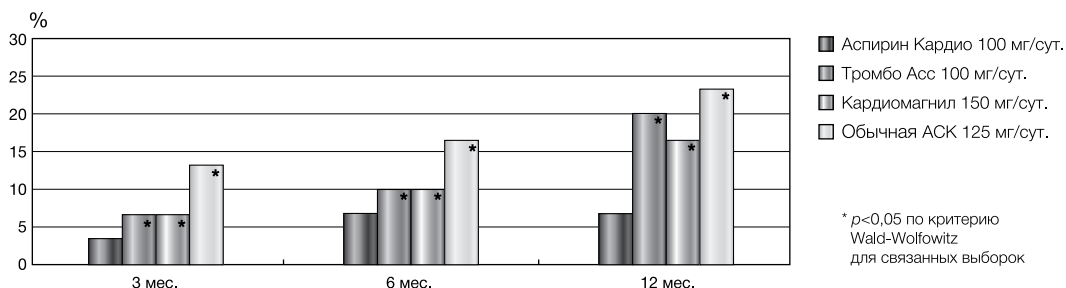
АСПИРИН[®]КАРДИО[®]

Забота сегодня - Защита завтра

Аспирин Кардио[®] снижает риск симптомов диспепсии и развития НПВС-гастропатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда¹

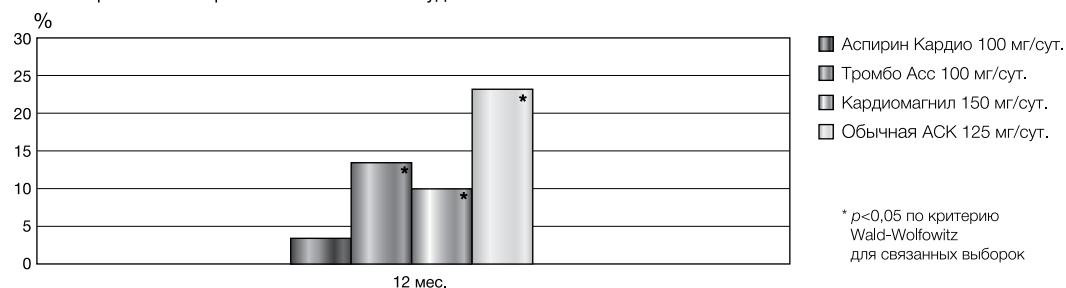
На фоне приема Аспирина Кардио[®] частота симптомов диспепсии значительно ниже

Частота симптомов диспепсии



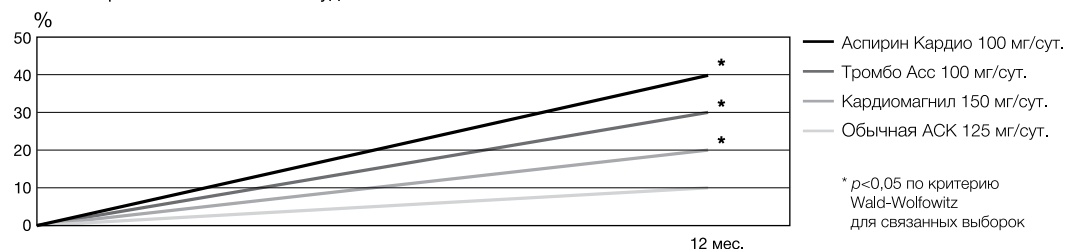
Аспирин Кардио[®] снижает риск развития эрозивного поражения слизистой оболочки желудка

Частота эрозивного поражения слизистой желудка



Аспирин Кардио[®] — наиболее безопасный выбор для пациентов с высоким риском НПВС-гастропатий

Частота поражения слизистой желудка



¹ Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Атиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma