



**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.

Задионченко В.С.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Потешкина Н.Г.

Тюлькина Е.Е.

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)

Ревишвили А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталева О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Cerpelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 5 (85)

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

Ответственный секретарь — **Таратухин Евгений Олегович**

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. 8-915-301-04-33, эл. почта: cardio03@list.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;
e-mail: cardio03@list.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 под-
писчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of
the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: <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 Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Байкова О.А., Ошнокова А.А.
Характер изменений почек и их функциональное состояние у больных с первичной артериальной гипертензией в различных возрастных группах
- 16 Лебедева А.Ю., Давтян С.А., Клыков Л.Л., Кудинова М.А., Крылов В.В.
Частота коронарных событий в течение года наблюдения у больных инфарктом миокарда с успешным тромболизмом после проведения отсроченных чрескожных коронарных вмешательств
- 23 Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В.
Прогностическое значение маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности и стратификация риска неблагоприятного исхода у пациентов 75 лет и старше с помощью МНП-возрастной модели выживаемости (NEVA-75)
- 30 Хайретдинова Г.А., Федулаев Ю.Н., Андреева О.Н., Арьков В.В.
Динамическая оценка электрокардиографических показателей на фоне электростимуляции мышц у спортсменов

ORIGINAL ARTICLES

- 5 Teplova N.V., Evsikov E.M., Baykova O.A., Oshnokova A.A.
Renal function and renal disorders in primary arterial hypertension patients of different age groups
- 16 Lebedeva A.Yu., Davtyan S.A., Klykov L.L., Kudinova M.A., Krylov V.V.
One-year incidence of coronary events in myocardial infarction patients after successful thrombolysis and postponed percutaneous coronary intervention
- 23 Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Shlyakhto E.V., Dorofeykov V.V.
Prognostic role of chronic heart failure severity markers and risk stratification in patients aged 75 years or older: BNUP-age survival model (NEVA-75)
- 30 Khairtadinova G.A., Fedulaev Yu.N., Andreeva O.N., Ar'kov V.V.
Dynamic assessment of electrocardiography parameters during electromyostimulation in athletes

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 35 Хаишева Л.А., Шлык С.В., Глова С.Е., Быковская Т.Ю., Гончарова О.Н.
Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений у пациентов с артериальной гипертензией
- 41 Ву Д.-Р. и соавт.
Антипролиферативная эффективность и механизм действия Лерканидипина (экспериментальное исследование)
- 52 Касумова Ф.З.
Бета-адреноблокаторы при длительной монотерапии у больных с артериальной гипертензией: влияние на качество жизни и приверженность к лечению
- 57 Суроткина С.А., Котляров А.А., Селезнева Н.М., Ефремова Е.Н.
Перспективы цитопротективной терапии у больных с хроническим легочным сердцем
- 64 Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В.
Трудности дифференциальной диагностики стенокардии Принцметала

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 35 Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Glova S.E., Bykovskaya T.Yu., Goncharova O.N.
Pharmaceutical correction of vascular disturbances in patients with arterial hypertension
- 41 Jiunn-Ren Wu, Shu-Fen Liou, Shin-Wha Lin, Chee-Yin Chai, Zen-Kong Dai, Jyh-Chong Liang, Ing-Jun Chen, Jwu-Lai Yeh
Anti-proliferative effectiveness of lercanidipine and its mechanism of action (experimental study)
- 52 Kasumova F.Z.
Beta-adrenoblockers in long-term monotherapy among patients with arterial hypertension: effects on quality of life and treatment compliance
- 57 Surotkina S.A., Kotlyarov A.A., Selezneva N.M., Efremova E.N.
Cytoprotective therapy potential in patients with chronic cor pulmonale
- 64 Drapkina O.M., Dubolazova Yu.V.
Problems in differential diagnostics of Prinzmetal angina

- | | |
|---|---|
| <p>68 Астахова З.Т., Канукова Ф.У., Ратнопорт А.В., Таутиева И.Ж., Кулова Ж.А., Дзукаева З.З., Айдарова В.А.
Комбинированная терапия артериальной гипертензии: в фокусе- фиксированная комбинация блокатора ангиотензиновых рецепторов и диуретика</p> <p>73 Аникин В.В., Михайленко А.А., Майоров Р.В.
Иммунокорригирующая терапия как способ повышения эффективности нитратов в лечении стенокардии</p> <p>77 Бунин Ю.А., Денисов О.Н., Федякина Л.Ф.
Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия частых пароксизмов фибрилляции предсердий и некоторых видов наджелудочковых тахикардий пропafenоном в сравнении с плацебо</p> <p>83 Смит Р.Д. и соавт.
Протективное действие блокады рецепторов к ангиотензину II в отношении ремоделирования резистивных сосудов при приеме олмаесартана медоксомила</p> <p>91 Симоненко В.Б., Голиков А.П., Спасский А.А.
Влияние метаболической терапии на коронарный кровоток у больных острым инфарктом миокарда</p> | <p>68 Astakhova Z.T., Kanukova F.U., Rappoport A.V., Tautieva I.Zh., Kulova Zh.A., Dzukaeva Z.Z., Aydarova V.A.
Combined antihypertensive therapy: focus on a fixed-dose combination of an ACE inhibitor and a diuretic</p> <p>73 Anikin V.V., Mikhailenko A.A., Mayorov R.V.
Immuno-correcting therapy and increased nitrate effectiveness in angina treatment</p> <p>77 Bunin Yu.A., Denisov O.N., Fedyakina L.F.
Preventive antiarrhythmic pharmacotherapy of frequent atrial fibrillation paroxysms and some supraventricular tachycardia variants with propafenone against placebo</p> <p>83 Ronald D. Smith, Hiroshi Yokoyama, David B. Averill, Lori Cooke, K. Bridget Brosnihan, Ernesto L. Schiffrin, Carlos M. Ferrario
Protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling</p> <p>91 Simonenko V.B., Golikov A.P., Spassky A.A.
Metabolic therapy effects on coronary blood flow in patients with acute myocardial infarction</p> |
|---|---|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|---|
| <p>98 Погосова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М.
Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы</p> <p>103 Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г.
Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST</p> <p>116 Мрочек А.Г., Губарь Е.Н.
Эффективность аллапинина у больных ИБС с различными нарушениями ритма</p> | <p>98 Pogosova N.V., Koltunov I.E., Yufereva Yu.M.
Anxiety disorders in cardiology practice: current evidence on the problem</p> <p>103 Poponina T.M., Poponina Yu.S., Vasilyev A.G.
Risks and benefits of reperfusion strategies in acute myocardial infarction with ST segment elevation</p> <p>116 Mrochek A.G., Gubar' E.N.
Allapinine effectiveness in patients with coronary heart disease and cardiac arrhythmias</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

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Теплова Н.В.*, Евсиков Е.М., Байкова О.А., Ошнокова А.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета; городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова, Москва

Резюме

Для оценки частоты почечных поражений и нарушения их функции у 1846 больных (837 мужчин и 1009 женщин) первичной артериальной гипертензией I–III степени тяжести, в различных возрастных группах (от 16 до 72 лет), было проведено клинико-биохимическое и инструментальное исследование, которое включало исследование мочи и мочевого осадка, анализ по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, микроальбуминурии в моче, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую сцинтиграфию почек, статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям — рентгеноконтрастную ангиографию сосудов почек.

Проведенное исследование позволило установить, что уже в группах больных АГ молодого возраста (16–39 лет) выявляются признаки структурной патологии и нарушения функции почек и органов МВС не менее, чем в половине случаев, у одной пятой исследованных — врожденные и приобретенные формы патологии почечных сосудов и абдоминальной аорты, у трети — признаки изменения скорости выведения азота. В более старших возрастных группах больных АГ (40–72 года) суммарная частота этих видов патологии и дисфункций почек еще более высокая.

Характер патологии почек, их сосудов и структур МВС у больных первичной АГ значительно отличается в различные возрастные периоды жизни: у более молодых больных АГ, по данным инструментальной диагностики, в несколько раз чаще выявлялись аномалии развития почек, ЧЛС и артерий, нефроптоз (при СГ), чем в группах больных старше 40 лет. В группах больных АГ более старшего возраста чаще диагностируются такие формы патологии, как пиелонефрит, кисты почек, гидронефроз, деформация брюшной и грудной аорты, извитость и атеросклеротические стенозы дополнительных почечных артерий и нефроптоз без сочетания с ожирением (при ЛГ), а также нефросклероз и уменьшение действующей паренхимы почек.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, диагностика, функция почек, патологические изменения, возраст.

Согласно литературным данным последних лет, этиология и патогенез первичной артериальной гипертензии (АГ) могут иметь существенные отличия в разные периоды жизни человека [7,4,6]. Предполагается также, что в основе первичной АГ у лиц молодого возраста могут лежать клинически не выявляемые формы наследуемых аномалий развития и приобретенных заболеваний почек, их сосудов, органов мочевыделительной, эндокринной и сердечно-сосудистой системы, с присущими им гемодинамическими нарушениями [4].

Непосредственное изучение этих вопросов и механизмов развития АГ в детском и подростковом возрасте позволило установить, что у детей в возрасте до 12 лет, преимущественно выявляются реноваскулярные и почечные паренхиматозные симптоматические АГ [11]. В более старших возрастах — от 12–18 лет, преобладают не почечные поражения, а гипертоническая болезнь (ГБ) [3].

В пожилом возрасте развитие первичной АГ чаще связывают с нефросклерозом, уменьшением числа

действующих нефронов [6], повышением чувствительности к поваренной соли, с формированием объем (натрий)-зависимых эпизодов повышения артериального давления (АД) [13], со снижением растяжимости аорты и ее органных ветвей [9] на фоне уменьшения синтеза гуморальных медиаторов вазодилатации и увеличения выработки прессорных факторов [12].

Недостаточность сведений о характере патогенетических изменений почек и органов мочевыведения и их значимости в патогенезе первичной АГ в различные периоды жизни больных явилась основанием для проведения нашего исследования, целью которого стала оценка изменений структуры, функции почек и их гемодинамики в различных возрастных группах пациентов, у которых ранее была диагностирована первичная АГ (ГБ). Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать состояние функции и структуры почек и их гемодинамики у больных первичной АГ в различных возрастных группах.

Таблица 1

Частота патологических изменений структуры и функции почек по данным комплексной биохимической и инструментальной диагностики у больных артериальной гипертензией в возрастных группах 16-39 лет (А) и 50-72 года (Б)

Характер изменений (метод диагностики)	Группа А (16-39 лет); ЛГ/СГ	Группа Б (50-72 года); ЛГ/СГ
1. Аномалии развития и патология почечных артерий и абдоминальной аорты (ангиография, доплерография, динамическая сцинтиграфия почек)	18/20%	5/12%
2. Структурные изменения почек и чашечно-лоханочной системы (УЗИ)	55/64%	83/100%
3. Уменьшение действующей паренхимы почек (статическая и динамическая сцинтиграфия почек)	76/77%	77/100%
4. Изменения поглотительно-выделительной функции почек (ренорадиография, динамическая сцинтиграфия почек)	46/64%	71/85%
5. Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин	33/36%	42/63%
Патологическое увеличение креатинина и (или) мочевины в плазме крови	9/17%	3/7%

2. Оценить выраженность мочевого синдрома и характер электролитных изменений в группах больных первичной гипертензией в различные периоды жизни.

3. Определить частоту почечных поражений и аномалий развития у больных АГ в различных группах, с возрастным диапазоном от 16 до 72 лет.

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование историй болезни 1846 больных, в том числе 837 мужчин и 1009 женщин в возрасте от 16 до 72 лет, поступивших в терапевтические и кардиологические отделения 15 ГКБ г. Москвы за последние 18 лет. Из всей совокупности мы выделили 5 групп больных различного возраста. Дополнительно каждую группу разбили на 2 подгруппы: с лабильной (пограничная АГ и ЛГ 1 степени тяжести) и стабильной АГ (СГ) — гипертензия 2 и 3 степени тяжести. В первую группу включили 138 больных в возрасте от 16 до 29 лет, в среднем $24,7 \pm 0,8$ года, в том числе 66 мужчин и 72 женщины, в том числе с пограничной (ПГ) и АГ 1 степени тяжести. Вторую группу составили 326 больных, в том числе 182 мужчины и 144 женщины в возрасте от 30 до 39 лет, в среднем $36,2 \pm 0,7$ года. В третью группу вошли 495 больных в возрасте от 40 до 49 лет, в среднем $46,1 \pm 0,9$, в том числе 233 мужчины и 262 женщины. В четвертую группу включили 574 больных в возрасте от 50 до 59 лет, в среднем $56,3 \pm 1,1$, в том числе 207 мужчин и 367 женщин. В 5-ю группу — 373 больных в возрасте от 60 до 72 лет, в среднем $67,5 \pm 1,1$, в том числе 149 мужчин и 224 женщины. Тяжесть АГ у больных оценивали по классификации ВОЗ, МОАГ (1997). В первой группе было 23 больных с пограничной АГ, 44 человека — с АГ 1 степени тяжести (с.т.) и 71 — с АГ 2 с.т., во второй — с ПГ — 85; с АГ 1 с.т. — 142; 2 с.т. — 49 и 3 с.т. — 50, в третьей — 62; 103; 175 и 155 соответственно, в четвертой — 49; 213; 211 и 101, в пятой — 30; 151; 130 и 62 соответственно. Со злокачественной АГ было всего 89 больных, в том числе во 2-й группе — 35, в 3-й — 10, в 4-й — 24, в 5-й

— 20. Длительность заболевания составляла в первой группе от 2 до 18 лет, в среднем $5,3 \pm 0,4$ года, во 2-й, с ЛГ — от 0 до 21 года, в среднем $5,6 \pm 0,6$, при САГ — от 0 до 18, в среднем $9,9 \pm 0,8$; в 3-й — при ЛГ — от 0,5 до 23 лет, в среднем $9,0 \pm 2,3$, при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем $13,9 \pm 1,1$; в 4-й — при ЛГ — от 1 до 32 лет, в среднем $10,4 \pm 0,9$; при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем $13,2 \pm 1,6$; в 5-й группе — при ЛАГ от 1 до 30 лет, в среднем $12,1 \pm 1,3$, при СГ — от 3 до 30 лет, в среднем $16,6 \pm 1,3$ года.

Критерии исключения: не включали в исследование больных с ранее диагностированными вазоренальными, почечными и эндокринными причинами хронической АГ, с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и азотемией, с креатинином плазмы более 170 мкмоль/л, с анемией и уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, с циррозом печени, с декомпенсированной сердечной недостаточностью, со злокачественными новообразованиями, с дыхательной недостаточностью тяжелее 1 ст., с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

В первой группе больных нормализовать АД без гипотензивных препаратов, только с помощью седативной и диетотерапии, удалось у 32 больных. Монотерапию получали 97 больных, лечение двумя гипотензивными препаратами — 9 человек. Диуретики включали в комплексную гипотензивную терапию у 16 больных. Во 2-й группе эти показатели составляли 121; 47 и 56, соответственно, а терапию тремя и более препаратами получали 102 больных, лечение диуретиками — 86 больных. В 3-й группе эти показатели составили: 66, 99, 99, 231 и 132; в 4-й — 86, 124, 153, 211 и 162; в 5-й — 23, 105, 93, 152 и 112, соответственно. Основными группами используемых препаратов были: ингибиторы АПФ (эналаприл, престариум, лизиноприл, рениприл), антагонисты кальция (коринфар, кордафлекс, амлодипин, стамло), бета-адреноблокаторы (анаприлин, метопролол, бисопролол, конкор), препараты центрального антиадренергического действия (гемитон, метилдопа, эстулик, моксонидин).

Всем больным проводили клинико-биохимическую и инструментальную диагностику симптоматических АГ по двухэтапной схеме, разработанной в ВКНЦ АМН СССР (Г.Г.Арабидзе, 1978). Анализировали наличие таких факторов риска АГ, как метаболический синдром, ожирение, врожденные и приобретенные заболевания почек, патология эндокринных органов. Наличие и выраженность ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ), для чего использовали классификацию ожирения ВОЗ (1995 г.). Ожирением считали значения ИМТ выше 25 кг/м^2 .

Показатели частоты ожирения у больных ЛГ были самыми низкими во 2-й группе — 53,1% и самыми высокими — в 5-й — 72,2%. Индекс массы тела увеличивался по мере повышения значений возраста больных в группах. Он был самым низким в 1-й группе, в среднем $27,4 \pm 0,9 \text{ кг/м}^2$ и выше на 8,1; 8,1; 14,1 и 18,9% в группах 2-5. В группах больных СГ средние значения индекса массы тела были минимальными в 1-й группе самых молодых больных и выше на 9,4; 17,9; 13,3 и 20% в группах 2-5.

Комплексное исследование функции и структуры органов мочевыводящей системы (МВС) включало исследование мочи и мочевого осадка, анализы по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, микроальбуминурии в моче, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую сцинтиграфию почек (ДСП), статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям — рентгеноконтрастную ангиографию сосудов почек.

Обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ "Excel" и "Statgraphics", версия 2.6. Для непрерывных переменных использовали "t-критерий" Стьюдента, для частотных параметров — критерий χ^2 или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью "U-критерия" Манна-Уитни. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Данные о наличии патологии почек и органов МВС в анамнезе были получены нами у 43,7% (в 3-й группе), у 55,6% — в 5-й группе больных ЛГ и независимо от возраста. В группах женщин чаще всего это была нефропатия беременных с частотой от 5,5% (в 5-й группе) до 21,9% (во 2-й группе), хронический цистит от 9,4% (2-я группа) до 22,2% (5-я группа), хронический пиелонефрит от 6,2% (3-я) до 12,5% (2-я группа), МКБ — от 6,2% (2-я) до 18,7% (3-я группа).

В группах больных СГ частота нефрологического анамнеза колебалась в более широких пределах — от 26,3% (в 5-й) до 64,3% (во 2-й группе), различие существенное и достоверное ($p < 0,01$). Чаще всего у женщин это была нефропатия беременных: от 42,8% (во 2-й) до 5,3% (в 5-й группе), различие достоверное ($p < 0,02$), реже — МКБ — от 3,1% (в 3-й) до 15,8% (в 5-й группе), хронический пиелонефрит — от 0 (2-я) до 13,1% (4-я группа).

Изменения в мочевом осадке чаще выявлялись при ЛГ в самой старшей 5-й возрастной группе — у 40%, реже всего — в 3-й группе — 18,7%, различия не были статистически значимыми. Другие изменения, в том числе и макропротеинурия, в малой степени и недостоверно различались в группах больных различного возраста.

У больных со стабильной АГ частота лейкоцитурии также была максимальной в 5-й группе — 47% и минимальной — в 3-й — 16%, различие достоверное ($p < 0,05$), табл.1. Изменения удельной плотности мочи (изостенурия и гипостенурия) были максимально частыми в 5-й группе, различие достоверно при сравнении со 2-й (7,1%; $p < 0,05$) и с 4-й группой (5,5%; $p < 0,03$). Глюкозурия не диагностировалась у больных ЛГ и в первых 3-х группах больных СГ и выявлялась в самых старших — 4 и 5-й группах, с частотой 2,8 и 11,8% соответственно.

Частота диагностики макропротеинурии у больных ЛАГ колебалась в пределах от 3,7 (4-я) до 15,4% (2-я группа) и не различалась достоверно. Экскреция альбумина с мочой была высокой у более молодых больных — $17,9 \pm 3,6 \text{ мкг/л}$ во 2-й группе, что было достоверно выше, нежели во всех остальных группах, на 50,8% (5-я группа), на 70,4% (1-я группа) за счет патологически высоких значений у 6 больных, превышавших 80 мкг/л; различие достоверно ($p < 0,05-0,01$) по сравнению с показателями всех других групп. Выведение бета-2-микроглобулина также было более высоким в более молодых (2–3) группах — на 58–60% выше, чем в 4–5-й группах. Но из-за большого разброса показателей различие было недостоверным (табл.1).

В группах больных СГ частота макропротеинурии не была тесно связана с фактором возраста и колебалась от 11,1 (4-я) до 23,6% (5-я группа), без существенных и достоверных различий. Средние значения экскреции альбумина с мочой были самыми высокими в более молодых — 1-й и 2-й группах больных, существенно и достоверно превышая значения в группах 3–5 по сравнению с 1-й группой — на 66,8–80,2%, различия достоверные в пределах от $p < 0,03$ — до $p < 0,001$ и были связаны, в том числе, с наличием у 11 больных высоких патологических значений показателя, превышавших 80 мкг/л. Уровень суточной экскреции бета-2-микроглобулина также был наиболее высоким в 2-х самых молодых группах по сравне-

Таблица 2

Частота инструментальной диагностики признаков пиелонефрита, выявления лейко- и эритроцитурии и уровень микропротеинурии у больных лабильной (ЛГ) и стабильной (СГ) гипертензией в 5 возрастных группах

Патологический признак, экскреция протеина	1 группа (16-29 лет); ЛГ/СГ	2 группа (30-39 лет); ЛГ/СГ	3 группа (40-49 лет); ЛГ/СГ	4 группа (50-59 лет); ЛГ/СГ	5 группа (60-72 года); ЛГ/СГ
Частота диагностики инструментальных признаков пиелонефрита (в %)	9,7/9,7	29,4/11,1	30/21,1	45,5/38,1	12,5/25
Частота лейкоцитурии (в %)	5,2/7,7	26,9/35,7	18,7/16	29,6/33,3	40/47
Частота эритроцитурии (в %)	3,8/6,2	19,2/14,3	6,2/4	11,1/5,5	6,7/11,8
Суточная альбуминурия (мг/сутки)	5,3±1,1/ 26,8±10,6	17,9±7,1/ 24,3±7,2	6,4±2,2/ 8,9±3,1	4,9±0,8/ 5,3±1,1	8,8±2,6/ 9,1±1,3
Суточная экскреция бета-2-микроглобулина (мкг/сутки)	-	1,0±0,5/ 2,7±1,9	0,9±0,3/ 2,4±1,1	0,6±0,2/ 1,2±0,5	1,6±1,0/ 0,9±0,5

нию со второй группой показатели в 4-й и 5-й группах были на 56,2 и 67,5% ниже ($p>0,1$; $p<0,05$).

Показатели азотистого обмена у больных ЛГ характеризовались наиболее высокими значениями креатинина плазмы в самых молодых группах — 1 и 2. Показатель был выше во 2-й группе на 2,4; 9,4 и 12,7% (достоверно между группами 2-4; $p<0,03$ и 2-5; $p<0,01$). У больных СГ самые высокие средние значения концентрации креатинина в плазме также были отмечены в самых молодых группах пациентов — во 2-й группе: $103,6\pm4,7$ мкмоль/л и ниже на 12,4; 11 и 10,8% в группах 3-5 ($p<0,05$; $p<0,05$ и $p<0,05$, соответственно). Суточное выведение креатинина с мочой, показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевой реабсорбции (КР) воды не были существенно связаны с фактором возраста и при ЛГ, а у больных СГ самый высокий уровень выведения креатинина был в самых молодых группах 1 и 2-й, что было на 26,9; 21,5 и 29% ниже, чем в группах 3-5 (различия достоверные: $p<0,001$; $<0,01$ и $<0,001$, соответственно), при этом средние значения показателей СКФ и КР не были существенно связаны с фактором возраста.

Исследование электролитов — выделительной функции почек позволило отметить, что выделение натрия с мочой было самым высоким в 3-й группе больных ЛГ: 183 ± 19 ммоль/сутки, что было на 37,1%; 25,1% и 20,8% выше, чем в группах 2, 4 и 5, соответственно (и достоверно ниже чем в группах 2 и 4; $p<0,001$ и $p<0,05$). Экскреция калия также была самой низкой во 2-й группе $40,9\pm3,2$ ммоль/сут и самой высокой — в группе 5 (на 22,1%; $p<0,05$), как и экскреция хлора. Экскреция фосфора имела недостоверную тенденцию к повышению с увеличением возраста при минимальном среднем уровне в группе 2- на 6,3; 14,6 и 11,2% выше, чем в группах 3-5 соответственно. То есть, существенной зависимости экскреции уровня названных электролитов от фактора возраста у больных ЛГ мы не выявили.

Напротив, в группах больных СГ отмечалась выраженная закономерность снижения с возрастом мочевой экскреции таких электролитов, как натрий,

калий, кальций, фосфор (табл.3). Самый высокий средний уровень натрия был в 3-й группе — 144 ± 14 ммоль/сутки и на 22,2% ниже в 4-й, и на 29% — в 5-й ($p_{2-5}<0,05$). Экскреция калия была наиболее высокой во 2-й группе: $46,9\pm4,2$ ммоль/сутки и меньшей на 4,2; 13,6 и 23,9% в 3-5 группах ($p_{2-5}<0,05$). Выведение кальция было самым высоким во 2-й группе: $2,43\pm0,27$ ммоль/сут., что на 2,5; 12,7 и 23,4% ниже, чем в группах 3-5 ($p_{2-5}<0,05$). Выведение фосфора составляло в среднем $16,4\pm1,3$ ммоль/сут., во 2-й группе было ниже на 6,7; 18,9 и 28,6%, чем в группах 3-5 ($p_{2-4}<0,05$; $p_{2-5}<0,01$). Таким образом, между снижением электролитов — выделительной функции почек и увеличением возраста больных СГ имелась выраженная устойчивая взаимосвязь.

Концентрация электролитов в плазме и эритроцитах в меньшей степени была связана с возрастом больных в группах. Значимая связь с возрастом была отмечена нами по таким показателям, как концентрации калия и фосфора в эритроцитах и кальция в плазме крови. Концентрация калия в эритроцитах была максимальной во 2-й группе — $77,3\pm1,7$ ммоль/л и ниже на 1,4; 3,4 и 3,1% в группах 3-5 ($p_{2-4}<0,05$; $p_{2-5}>0,05$). Концентрация фосфора в эритроцитах во 2-й группе была максимальной — $1,15\pm0,03$ ммоль/л и меньшей на 6,1; 7,8 и 12,2% в группах 3-5 ($p_{2-5}<0,05$). Концентрация кальция в плазме была самой низкой во 2-й группе $2,27\pm0,05$ ммоль/л и выше на 2,1; 7,4 и 7,7% в группах 3-5 ($p_{2-4}<0,05$; $p_{2-5}<0,05$).

По данным оценки поглотительно-выделительной функции почек методами ренорадиографии и ДСП, нарушения секреции выявлялись у больных ЛГ с частотой от 45,9 до 60%, наиболее часто — в самой старшей 5-й группе, более редко — в 4-й, при этом различия не были значимыми и достоверными. Нарушения только экскреторной функции выявлялись с частотой от 16,7% (3 группа) до 80% (5 группа) и достоверно чаще в 5-й группе, по сравнению с 3-й ($p<0,001$) и 4-й ($p<0,01$). Одновременные нарушения и секреторной, и экскреторной функции почек отмечались с частотой от 6,7 (2-я) до 60% (5-я группа), достоверно чаще в 5-й группе, по сравнению с 2-4-й

($p < 0,001$; 0,05; 0,01). Укорочение фаз ренограммы выявлялось с частотой от 10 (в 5-й) до 33,3% (в 3-4-й группах) и не было существенным и достоверным. Признаки асимметричного нарушения поглотительно-выделительной функции почек выявлялись наиболее редко у больных самой старшей возрастной — группы — 5-й (40%) и наиболее часто — в 4-й (100%).

У больных СГ самая высокая частота нарушений секреции была отмечена нами во 2-й группе (69,3%), самая низкая — 28,4% (в 5-й), различие достоверно ($p < 0,01$). Частота изменений экскреторной функции была также самой высокой во 2-й группе больных — 76,9% и самой низкой в 3-й группе (39,1%). Одновременное нарушение и секреторной и экскреторной фаз ренограммы наиболее часто выявлялось также во 2-й группе (у 53,8%) и наиболее редко — в 3 и 4-й группах (у 23,8-26% больных). Укорочение фаз ренограммы чаще отмечалось у больных 2-й группы (30,8%), наиболее редко — во 2-й группе (у 4,3% больных). Асимметрию поглотительно-выделительной функции почек выявляли наиболее часто в самой старшей — 5-й группе — у 57,2% больных, и наиболее редко — во 2-й и 3-й группах — 38,5-38%, различие нд. То есть, ни в группах больных ЛГ, ни в группах САГ связи между нарушениями поглотительно-выделительной функции почек и возрастом больных АГ нами выявлено не было.

По данным метода статической скинтиграфии, у больных ЛГ такой признак уменьшения числа действующих почечных капилляров и канальцев, как неравномерность распределения радиофармпрепарата (РФП), реже всего выявлялся в 5-й — 14,3% и был максимальным в 1-й группе (62%), различие существенное и достоверное ($p_{1-4} < 0,02$; $p_{1-5} < 0,01$). Диффузное снижение накопления выявляли с частотой от 0 (3, 4-я группа) до 14,2% (2, 5-я группа); снижение накопления в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) — от 0 (2-я) до 27,3% (4-я группа), в полюсе почки — от 0 (3-я) до 36,4% (4-я группа); дефекты накопления — от 0 (2, 3 группа) до 18,2% (4-я); деформацию почки — от 7,1 (2-я) до 11,1% (3-я группа); уменьшение почки от 21,4 (2-я) до 57,1% (5-я группа), различие в 1-4 группах от 5-й достоверное ($p < 0,03-0,05$); сморщивание почки — с частотой от 0 (1-3, 5-я группы) до 18,2% (4-я), различие нд.; нефроптоз с частотой от 13,7 (1-я) до 71,4% (5-я), отличие от 5-й группы в 1-4-й было достоверным (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$); дистопию почек — от 0 (4, 5-я) до 11,1% (3-я группа), различие нд.

У больных СГ частота выявления признака неравномерность распределения РФП была максимальной в 1-й (58,1%) и минимальной — в самой старшей — 5-й группе — 23,1% (различие достоверное; $p_{1-5} < 0,05$). Диффузное снижение накопления выявлялось с частотой от 0 (4-я) до 23,1% (5-я группа), различие недостоверное; снижение накопления в ЧЛС от 0 (2, 5-я) до 27,8% (4-я группа), различие достоверное ($p_{2,4}$

$< 0,05$); в полюсе почки — от 11,1% (4-я) до 23,8% (3-я группа), недостоверно; дефекты накопления — с частотой от 0 (1, 2, 5-я) до 9,5% (3-я группа), недостоверно; деформацию почки — от 9,5% (3-я) до 40% (2-я группа), различие достоверное ($p < 0,03$); уменьшение почки — от 19% (3-я) до 40% (2-я), недостоверно; сморщивание почки — от 7,7 (5-я) до 15,3% (3-я группа), нд. Нефроптоз наиболее часто — у 40% — выявляли во 2-й группе, 38,1% — в 3-й, в 16,7% — в 4-й и в 7,7% — в 5-й, различие достоверно между 2-5-й группами ($p_{2-5} < 0,01$); дистопию почек — в группах 1-5 мы не выявили.

Признаки сморщивания почки, по данным метода статической скинтиграфии, выявлялись с примерно сходной частотой: при ЛГ — у 2 из 70 (2,86%) и при СГ — у 9 из 93 (9,7%).

Частота выявления пиелонефрита методом УЗИ у больных ЛГ составляла от 9,7% (1-й) до 45,5% (4-й группе), но без четкой связи с фактором возраста. Кисты почек выявлялись с частотой от 0 (4-я) до 25% (5-я), различие нд.; признаки нефросклероза — от 5,9% (2-я) до 33,3% (4-я группа), различие достоверное ($p_{2-4} < 0,05$); МКБ — от 0 (1-я) до 25% (5-я группа) нд. Аномалии развития почек (гипоплазия ЧЛС, удвоение ЧЛС) чаще диагностировались в группах молодых больных — от 27,5% (1-я) до 5,9% (2-я), но без достоверных различий в группах. Гидронефроз выявлялся с частотой от 0 (3-я) до 25% (5-я); нефроптоз — от 0 (2, 4-я) до 13,8% (1-я); дистрофия от 0 (3-5-я) до 5,9% (2-я); застойное полнокровие одной почки — от 0 (3, 5-я) до 18,2% (4-я группа), все различия недостоверны. Признаки сморщивания почек во всех исследованных группах этим методом не выявлялись.

Следовательно, аномалии развития почек при ЛГ выявлялись методом УЗИ в 2 и более раза чаще в 1-й, чем во всех других группах; признаки нефросклероза — наиболее редко в группах 1-2 (6%) и в 4 и более раз чаще — в группах 3-5; сморщивание почек совсем не выявлялось в группах больных СГ различного возраста. Гидронефроз почек, напротив, выявлялся этим методом у 5,3% (у 4 из 76) больных ЛАГ и не диагностировался в группах больных СГ.

У больных СГ путем УЗИ-диагностики, признаки пиелонефрита выявлялись с частотой от 9,7% (1-я) до 38,1% (4-я группа), различие достоверно ($p < 0,02$); кисты почек — от 0 (1,3 и 5-я) до 11,1% (2-я), нд. Нефросклероз чаще диагностировался у пожилых больных — от 0 (2-я) до 35% (5-я группа), различие достоверно ($p_{2-3} < 0,03$; $p_{2-5} < 0,01$); мочекаменная болезнь (МКБ) — от 0 (2, 5-я) до 19% (4-я), нд. Аномалии развития почек и МВС — чаще выявлялись в группах более молодых пациентов: 51,6% — в 1-й группе, 22,2% во 2-й, 10,6% в 3-й, 14,3% — в 4-й и не были выявлены в 5-й группе. Различие между 1-й группой и 5-й достоверное ($p < 0,001$). Сморщивание почки и их дистрофию этим методом не выявляли в 1-4 группах и диагностировали по 1 случаю в 5-й

Таблица 3

Средние показатели суточного выведения электролитов с мочой и их концентрация в плазме крови и эритроцитах у больных артериальной гипертензией в группах различного возраста ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Уровень выведения и концентрация электролитов	1 и 2 группа (16-39 лет) n=31	3 группа (40-49 лет) n=41	4 группа (50-59 лет) n=45	5 группа (60-72 года) n=32
Экскреция натрия-(ммоль/сутки); СГ	134±15 (69-210)	144±14 (34-290)	112±15 (12-337)	102±17** (48-257)
Экскреция калия (ммоль/сутки); СГ	46,8±4,2 (24,3-71)	44,8±3,5 (14,8-88)	40,5±3,4 (10,2-1-3)	35,7±2,4* (23,2-51)
Экскреция каль- ция (ммоль/сутки); СГ	2,4±0,3 (1,2-3,3)	2,4±0,2 (0,9-4,1)	2,1±0,2 (0,7-4,4)	1,9±0,2* (1-2,2)
Экскреция фосфора (ммоль/сутки); СГ	16,4±2,3 (9,3-34,5)	15,3±0,9 (7,3-25,3)	13,3±1,0 (3,8-28,6)	11,7±0,9* (6,2-16,2)
Концентрация кальция в плазме (ммоль/л); ЛГ+СГ	2,27±0,05 (2,02-2,56) n=25	2,32±0,12 (1,94-2,59) n=26	2,42±0,07 (1,81-2,95) n=31	2,46±0,08* (2,01-2,87) n=30
Концентрация ка- лия в эритроцитах (ммоль/л); ЛГ+СГ	77,3±1,7 (71,4-89,5) n=31	76,2±1,3 (70,7-85,1) n=30	74,7±0,78* (67,3-85,3) n=47	74,9±0,86 (62,2-84,1) n=35

Примечание: * - достоверное отличие показателя от среднего в первой и второй группе; ** - достоверное отличие от показателя в третьей группе ($p < 0,05$).

группе; нефроптоз чаще выявляли в группах молодых больных — у 32,3% (в 1-й группе) и от 0% до 9,6% (в группах 3-5), отличие между группами 1-5 достоверное ($p < 0,01$). Частота выявления этим методом признаков застойного полнокровия двух почек и гидро-нефроза — не была существенно связана с фактором возраста в выделенных группах больных АГ.

Таким образом, у исследованных нами больных СГ аномалии развития почек выявлялись в 2 и более раза чаще в группах самых молодых больных. Напротив, в более старших (3-5) группах чаще выявлялись признаки нефросклероза — у 15-40% больных, а в молодых (1-2 группах) частота последних приближалась к нулевым значениям.

Частота деформаций инфраренального отдела брюшной аорты, по данным метода ДСП, составляла у больных ЛГ от 0 (1, 2 и 4-я) до 5,4% (5-я группа). При СГ они не регистрировались в более молодых 1-3 группах и выявлялись в наиболее возрастных (в 4 и 5-й), с частотой 12,5-25%. При аортографии изменения этого отдела аорты не выявлялись у больных ЛГ. У больных СГ они обнаруживались в группах 2 и 5 с частотой от 25 до 33,3%, то есть независимо от фактора возраста, и не выявлялись в группах 1, 3 и 4.

Изменения почечных артерий отмечались в группах больных ЛАГ с различной частотой и независимо от возраста больных, в том числе добавочная почечная артерия: с частотой от 0 до 2,9%, стеноз добавочной почечной артерии — от 0 до 1,4%, стеноз основной почечной артерии — от 0 до 1,4%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,4%. Наиболее часто признаки патологии почечных сосудов диагностировались во 2-й группе (у 7,2% больных) и совсем не выяв-

лялись в группах 1, 4 и 5. Всего признаки патологии почечных сосудов у больных с ЛГ были выявлены методами рентгено-контрастной ангиографии и доплерографии в 2% (6 случаев из 299 исследований).

У больных в группах СГ нами были выявлены более разнообразные и многочисленные формы патологии почечных артерий, чем при ЛАГ: добавочные артерии — с частотой от 0 до 8,5%, стеноз добавочной артерии — от 0 до 1,5%, извитость добавочной артерии — от 0 до 1,5%, стеноз одной почечной артерии — от 0 до 2,4%, фибромаскулярная дисплазия — от 0 до 6,4%, стеноз двух почечных артерий — от 0 до 1,2%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,2%, аорто-мезентериальный “пинцет” — от 0 до 1,5%, ангиосклероз полюса одной почки — от 0 до 3,1%, замедление венозного оттока от почки — от 0 до 1,5%, дефект кровотока в корковом слое одной из почек от — 0 до 1,5%, компрессия почечной артерии — от 0 до 1,3%. Семь разновидностей вазоренальной патологии отмечались только у больных СГ. Признаки такой патологии наиболее часто выявлялись в 1-3-й группах больных (в 8,5-14,9% исследований), реже всего — у больных 4-й группы (в 4,0%) абдоминальной аорты были выявлены нами у 8,1% (в 26 из 322 исследований) больных СГ, то есть в 4 раза чаще, чем в группах больных ЛГ (различие достоверное; $p < 0,01$).

Показатели эффективного почечного кровотока были самыми высокими во 2-й группе больных АГ (ЛГ и СГ), в среднем 633 ± 39 мл/мин и ниже на 17,2% в 3-й ($p < 0,05$), на 20,5% — в 4-й ($p < 0,02$) и на 38,9% — в 5-й ($p < 0,001$), рис.3. То есть, ЭПП уменьшался у больных с АГ за каждое 10-летие в среднем на 9,7%, рис.1.

Средние значения активности ренина (АРП) в плазме периферической крови и крови из почечных вен у больных ЛГ были максимальными во 3-й группе: $1,88 \pm 0,28$ нг/мл А1 в час и на 50% ниже во 2-й; на 71,3% — в 4-й и на 80,3% ниже — в 5-й группе (все различия высокодостоверны: $p_{3-4,5} < 0,01-0,001$), рис.2. Частота низкорениновых форм составляла при ЛГ 29,7%, высокорениновых — 2,7%. В группах больных СГ такая закономерность отсутствовала: максимальным был уровень АРП в самой старшей возрастной группе (5-й) — $2,63 \pm 0,72$ нг/мл А1 в час, самый низкий — в 3-й группе — $0,79 \pm 0,25$ ($p_{3-5} < 0,05$). Различия в сравнении с другими группами были недостоверны. Частота низкорениновых форм составляла при СГ 29,5%, высокорениновых — 13,5%, то есть формы с высокой АРП выявлялись при СГ в 5 раз чаще, чем при ЛГ.

Обсуждение

Данные настоящего исследования подтверждают традиционные представления о том, что характер патологии почек, их сосудов и структур МВС у больных первичной АГ существенно отличается в различные возрастные периоды жизни [2, 8, 9, 10]. У более молодых больных АГ (16-39 лет) нами выявлялись в несколько раз чаще, чем в группах пациентов более старшего возраста (40-72 года), такие виды патологии почек, как врожденные аномалии развития почек и ЧЛС, почечных сосудов, нефроптоз, не связанный с ожирением. Напротив, в группах больных более старших возрастов значимо чаще диагностировались такие формы патологии почек и сосудов, как пиелонефрит, кисты почек, гидронефроз, вазоренальные поражения (деформация брюшной и грудной аорты, извитость и атеросклеротические стенозы в дополнительных почечных артериях), а также нефроптоз, связанный с ожирением (при ЛГ). Для больных АГ более старшего возраста были более характерны такие симптомы почечных поражений и дисфункций, как нефросклероз, уменьшение действующей паренхимы почек, значительное снижение ЭПП.

Выявленное нами количество почечных поражений и дисфункций уже в самых молодых группах больных первичной АГ оказалось неожиданно высоким. Так, признаки структурной патологии и нарушений функции почек и органов МВС выявлялись у них не менее чем в половине случаев (в 55-64%), врожденные и приобретенные формы патологии почечных сосудов и абдоминальной аорты — у пятой части из них (у 18-20% исследованных), признаки уменьшения числа действующих капилляров почек и канальцев отмечались еще чаще — в 2/3 случаев (у 76-77% исследованных). Нарушения поглотительно-выделительной функции почек были диагностированы нами у половины таких больных (в 46-64% случаев), в том числе у трети — в сочетании с признаками

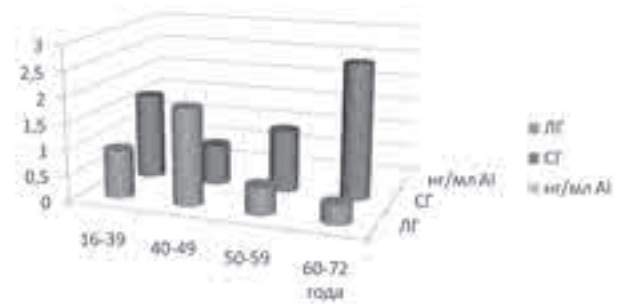


Рис. 1. Средний уровень эффективного почечного плазматочка в группах больных лабильной (ЛГ) и стабильной (СГ) гипертензией различного возраста.

уменьшения скорости азотовыведения (у 33,3-36,4%) и у 8,7-16,7% — с увеличением концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. В более старших возрастных группах больных АГ суммарная частота этих видов патологии и дисфункций почек была еще более высокой (табл.1).

Наши данные свидетельствуют о том, что у значительной части больных первичной АГ многие формы патологии почек и МВС могут формироваться уже в возрасте до 16 лет.

Наиболее часто из приобретенных поражений почек, связанных с фактором возраста, выявлялись у исследованных нами больных АГ воспалительные поражения почек и их ЧЛС (пиелонефрит). Их частота в старших группах была в несколько раз более высокой, чем в более молодых возрастных группах. При этом, признаки пиелонефрита у более чем 2/3 пациентов сочетались с врожденными аномалиями развития почек, их сосудов и структур МВС. Мы предполагаем, что пиелонефрит может осложнять течение заболевания преимущественно у той части больных АГ, у которых исходно имеются врожденные аномалии развития почек, их сосудов и органов МВС.

По данным большинства современных урологических руководств, патологические процессы, приводящие к нарушению пассажа мочи и кровоснабжения почек, такие как перегибы мочеточников, сдавление почечных лоханок, удвоение ЧЛС, формирование тракционного эластоа почечной артерии и др. могут быть факторами развития и хронизации мочевого инфицирования у человека [1]. Такой же характер взаимоотношений между нефроптозом и признаками инфицирования МВС вытекает и из полученных нами данных.

Другими возможными факторами риска развития воспалительных изменений почек у обследованных нами больных АГ были — сопутствующие ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и беременность у женщин. Аналогичная закономерность была отмечена нами и в диагностике кистозных изменений почек, которые, по данным литературы, чаще являются следствием очаговых воспалительных поражений почек [1].

Наиболее частыми патологическими изменениями в моче, сочетавшимися с инструментальными признаками воспалительных изменений в почках и увеличивающимся с возрастом, была у исследованных нами больных АГ только лейкоцитурия. Такая зависимость, видимо, отражает увеличение с возрастом у больных АГ частоты подострых и хронических малосимптомных воспалительных поражений эпителия канальцев и структур мочевыводящей системы почек. Напротив, частота эритроцитурии, микроальбуминурии, суточное выведение с мочой альбумина и бета-2-микроглобулина, имели самые высокие значения в группах молодых больных — в возрасте до 40 лет (табл.2). Это обстоятельство, видимо, отражает более высокую частоту развития у них активных форм патологии почек с поражением гломерулярного аппарата и базальной мембраны. Возможно, что значительная часть таких больных не доживает до более старших возрастов.

Другой частой причиной поражения и дисфункции почек у больных с АГ, связанной с фактором возраста, был нефроптоз. Частота нефроптоза (по данным методов сцинтиграфии и УЗИ почек) была при ЛГ достоверно более высокой в старших возрастных группах, а при СГ закономерность была обратной — частота признака в старших возрастных группах была самой низкой. Исходя из наших данных, мы предположили, что нефроптоз у больных АГ имеет как бы два патогенетических варианта. Первый характерен для пожилых больных (в возрасте старше 60 лет), в большинстве случаев сочетается с ожирением (92% случаев в нашем исследовании) и с неустойчивым, лабильным течением АГ. Второй вариант наиболее часто выявляется у молодых пациентов (не старше 40 лет), у которых степень нефроптоза чаще превышает 6–8 см и не имеет четкой связи с ожирением.

Мы предполагаем, что второй тип нефроптоза связан с врожденными аномалиями развития фиксирующего аппарата капсулы почки. Такой вариант нефроптоза чаще осложняется хроническим пиелонефритом и наблюдается у больных с устойчивым, стабильным течением артериальной гипертензии.

Гидронефроз почек, по литературным данным, чаще всего развивающийся при обструкции мочевыводящих путей и МКБ, а также у мужчин при аденоме простаты, наиболее часто выявлялся нами в самых старших группах больных и, напротив, реже всего — у молодых больных, как это и следует из классических представлений о механизмах его формирования.

В малой степени были связаны с возрастом больных АГ в нашем исследовании частота таких заболеваний и изменений почек и органов МВС, как мочекаменная болезнь (МКБ), дистопия почки, атеросклероз почечных артерий, сморщивание и застойное полнокровие почек.

Оценивая особенности атеросклеротического поражения почечных артерий у больных АГ в различных возрастных группах мы отметили, что признаки атеросклеротического поражения аорты и добавочных почечных артерий статистически значимо чаще выявлялись в группах больных более старшего возраста, как это и вытекает из современных теорий атерогенеза, но частота атеросклеротического поражения основной почечной артерии не была в нашем исследовании существенно связана с фактором возраста. Мы полагаем, что характер атеросклеротического поражения интимы почечных артерий у больных АГ в большей степени связан не с фактором возраста, а с такими звеньями атерогенеза, как дислипидемия, ожирение, углеводные нарушения и сахарный диабет.

Как и другие исследователи, мы отметили значительную выраженность снижения почечного плазмотока с возрастом у больных АГ. Оно составляло в среднем 10% от величины ЭПП за каждое 10-летие жизни (рис.2). По литературным данным, у нормотензивных лиц оно снижается не так значительно и в возрастном интервале 20–70 лет составляет, в среднем, 4,4% за десятилетие. При АГ степень снижения показателя более существенная. У больных с пограничной АГ, в среднем, на 8,5%, со стабильной АГ — на 9,6% за десятилетие [10].

По данным патофизиологов, основными причинами снижения ЭПП при АГ могут быть такие изменения в сердечно — сосудистой системе человека, как уменьшение с возрастом сердечного выброса и почечной фракции минутного объема сердца, повреждение почечных сосудов и возрастная редукция структур почечного сосудистого русла.

Проанализировав возрастную динамику сердечного выброса в группах исследованных больных АГ, мы отметили, что он снижался за каждое 10-летие жизни в среднем на 3% (у больных ЛАГ — на 2,6%, при САГ — на 3,3%). Из чего следует, что у таких больных только 1/3 причин снижения ЭПП может быть объяснена возрастным уменьшением почечной фракции минутного объема сердца, а остальные 2/3 доли факторов возрастного снижения ЭПП, по нашему мнению, могут быть связаны с прогрессированием врожденных и приобретенных форм патологии почек, их сосудов и органов МВС.

Мы отметили выраженную связь между активностью системы РАС и возрастом больных АГ. При ЛГ отмечалось закономерное снижение АРП с возрастом, а у больных СГ — ее повышение (рис.1). В то же время, согласно большинству литературных источников, уровень АРП в периферическом кровотоке и в почечных сосудах при первичной АГ закономерно снижается с возрастом [7,6].

По нашему мнению, различие в возрастной динамике АРП у исследованных нами больных,

в основном, было связано со значительными отличиями в частоте вазоренальных форм АГ, при которых закономерно наблюдается значительная активация РАС. Так, частота вазоренальных поражений в группах больных СГ была в 4 раза выше, чем при ЛГ, как и частота высоко-рениновых форм (в 5 раз выше). Соответственно и показатель АРП в группах имел прямую связь с возрастом при СГ и напротив, обратную при ЛГ.

Также нами установлено, что изменения кровоснабжения почек у больных АГ были связаны как с нарушением артериального притока, так и венозного оттока крови. По нашим данным, нарушения венозного оттока, в том числе признаки застойного полнокровия почек, выявлялись в группах с частотой 0-18,2% (по данным УЗДГ) и от 0 до 16,5% — по данным ангиографии. Их частота не имела связи с возрастом и с характером течения АГ. Вопрос о частоте этой патологии при первичной АГ нуждается, на наш взгляд, в уточнении, так как с помощью прямых методов исследования, в том числе — рентгеноконтрастной ангиографии по венозной программе — ранее практически не изучался.

В нашем исследовании один из случаев патологии вен почек был связан с тяжелой АГ у пациента 35 лет, у которого при выполнении венозной ангиографической программы был диагностирован синдром варикозного расширения обеих почечных вен из-за врожденного недоразвития нижней полой вены. В другом случае, у женщины 43 лет с диагностированным при ангиографии нарушением венозного оттока по правой почечной вене из-за ретроаортального ее расположения, имела место АГ, устойчивая к гипотензивной терапии. В обоих названных случаях имелась и УЗИ — картина венозного застоя в одной или двух почках.

Признаки нефросклероза выявлялись в нашем исследовании методами визуализации в четкой связи с возрастом больных, но не с характером течения АГ. Из этого следует, что инструментальные признаки, характеризующие нефросклероз (увеличение стромы в структуре почки), в большей степени были связаны с процессами старения органа и в меньшей степени — с повреждающим воздействием избыточного АД.

В то же время частота признаков уменьшения действующей паренхимы и сморщивания почек существенно не зависела от возрастного фактора и характера течения АГ. Мы предполагаем, что процессы, приводящие к уменьшению числа действующих нефронов у исследованных больных АГ, в основном, связаны с характером патологических процессов в паренхиме, сосудах и ЧЛС почек, но не с возрастными факторами и не с тяжестью и характером прогрессирования АГ.

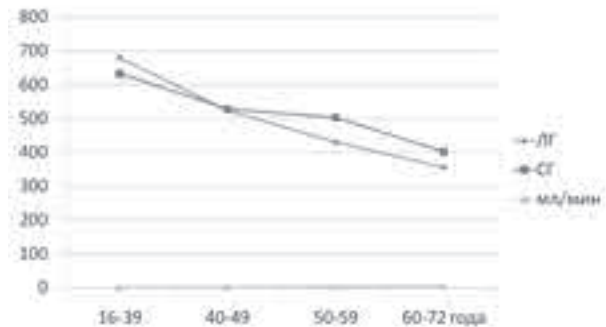


Рис. 2. Активность ренина в плазме крови больных лабильной (ЛГ) и стабильной (СГ) гипертензией в группах различного возраста.

Оценивая возможную связь между возрастом больных АГ и состоянием азотовыделительной функции почек мы отметили, что концентрация креатинина в плазме крови закономерно снижалась с возрастом как у больных ЛГ, так и СГ, независимо от уровня экскреции креатинина с мочой. В то же время скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина и клиренсу мочевины существенно не была связана с возрастом больных АГ в группах.

Снижение концентрации креатинина в плазме крови у больных АГ с возрастом чаще всего связывают с редукцией мышечной массы и с уменьшением синтеза мышечного белка креатина, основным метаболитом которого является креатинин [5]. Исследуя возрастную динамику выведения электролитов с мочой у больных АГ, мы установили, что экскреция натрия, калия, кальция и фосфора закономерно снижалась с возрастом у больных СГ, но не ЛГ (табл.3). При учете того обстоятельства, что прием электролитов с пищей у исследованных нами больных АГ в значительной мере нивелировался стандартной больничной диетой, мы считаем, что выявленная связь между возрастом и изменениями электролитного обмена, в основном, обусловлена нарушениями ионнорегулирующей функции почек. Снижение экскреции этих электролитов, по нашему мнению, может быть связано как с уменьшением солевого аппетита, так и с увеличением реабсорбции этих электролитов в канальцах почек. Вторая причина представляется нам менее вероятной, так как у исследованных больных мы не выявили увеличения концентрации этих электролитов в плазме крови (кроме общего кальция) и эритроцитах. Напротив, концентрация калия и фосфора в эритроцитах с возрастом снижалась и у больных ЛГ, и СГ. Другой возможной причиной снижения экскреции этих электролитов с возрастом у больных СГ может быть влияние гипотензивной терапии ИАПФ, которая чаще проводилась у больных СГ (у 83%) и только у 26% больных ЛГ, причем в значительно меньших дозах.

Известно, что ИАПФ могут влиять на реабсорбцию электролитов в канальцах за счет гемодинамических эффектов — дилатации канальцевых сосудов, а также на функцию центра насыщения в ЦНС — за счет подавления эффектов локальной мозговой РАС.

В нашем исследовании как у больных ЛГ, так и у больных СГ, с возрастом снижалась концентрация электролитов калия и фосфора в эритроцитах и увеличивалась концентрация общего кальция в плазме. При объяснении таких данных следует учитывать, что подобные изменения концентрации электролитов в эритроцитах человека обычно отражают длительную динамику их баланса в организме, в том числе могут быть признаком уменьшения внутриклеточного пула калия с возрастом, а снижение концентрации фосфора может сочетаться с уменьшением его уровня в фосфолипидных структурах мембран эритроцитов. Известно, что электролитные изменения такой направленности являются характерными для процессов старения мышц и паренхиматозных органов у человека и животных [6,9].

Увеличение плазменной концентрации общего кальция у таких больных может отражать как снижение функции почек по регуляции его мочевой экскреции, так и состояние частичной блокады его входа в клетку при проведении гипотензивной терапии антагонистами L-медленных кальциевых каналов. В нашем исследовании эти препараты применялись у больных ЛГ в 23% случаев и чаще — у больных СГ (у 55%).

Изменение вне — внутриклеточного градиента таких электролитов, как калий и кальций, у больных АГ может иметь ряд гемодинамических последствий, в том числе — повышение тонуса артериол системного кровотока с формированием синдрома сосудистой резистентности к проводимой гипотензивной терапии, снижение мышечной активности миокарда с уменьшением насосной функции, в том числе — левого желудочка, что и наблюдалось у больных СГ в более старших возрастных группах и отличало их от больных с доброкачественным, лабильным течением АГ.

Закключение

Таким образом, уже в группах больных АГ молодого возраста (16-39 лет) выявляются признаки структурной патологии и нарушения функции почек и органов МВС не менее, чем в половине случаев, у одной пятой исследованных — отмечаются врожденные и приобретенные формы патологии почечных сосудов и абдоминальной аорты, а у трети — признаки изменения скорости выведения азота. В более старших возрастных группах больных АГ (40-72 года) суммарная частота этих видов патологии и дисфункций почек еще более высокая.

Характер патологии почек, их сосудов и структур МВС у больных первичной АГ значительно отличается в различные возрастные периоды жизни: у более моло-

дых больных АГ, по данным инструментальной диагностики, в несколько раз чаще выявляются аномалии развития почек, ЧЛС, почечных артерий и нефроптоз (при СГ), нежели в группах больных старше 40 лет. В группах больных АГ более старшего возраста чаще и статистически значимо диагностируются такие формы патологии, как пиелонефрит, кисты почек, гидронефроз, деформация брюшной и грудной аорты, извитость и атеросклеротические стенозы дополнительных почечных артерий и нефроптоз без сочетания с ожирением (при ЛГ), а также нефросклероз и уменьшение действующей паренхимы почек.

По данным инструментальной диагностики, частота воспалительных поражений почек у молодых больных в несколько раз ниже, чем в более старших возрастных группах, а наиболее характерными патологическими изменениями в моче, сочетающимися с выраженностью воспалительных изменений почек и учащающимися с возрастом, является лейкоцитурия, но не эритроцит —, протеин —, цилиндр — и бактериурия. Напротив, частота эритроцитурии, микроальбуминурии и ее средние уровни имеют самые высокие значения в группах более молодых больных.

Признаки нефросклероза, по данным методов визуализации, выявляются в четкой связи с возрастом больных, но не с характером течения АГ, в то же время частота признаков уменьшения действующей паренхимы и сморщивания почек существенно не зависит ни от возрастного фактора, ни от характера течения АГ.

Для больных АГ характерна выраженная обратная связь между величиной возраста и снижением почечного плазмотока, его редукция составляет в среднем 10% от максимальной средней величины за каждое 10-летие жизни, что на 30% может быть связано со снижением насосной функции сердца, а на 70% — с другими факторами, в том числе с прогрессированием почечных и вазоренальных поражений.

Изменения активности РАС у больных АГ различного возраста имеют разную направленность в зависимости от характера течения АГ: при ЛГ происходит закономерное снижение АРП с возрастом, а у больных СГ — ее повышение, что может быть связано с увеличением частоты вазоренальных поражений при стабильной АГ.

Выведение с мочой электролитов натрия, калия, кальция и фосфора закономерно снижается с возрастом у больных СГ. С возрастом при АГ снижается концентрация калия и фосфора в эритроцитах и увеличивается концентрация общего кальция в плазме. Изменения концентрации электролитов в плазме крови и эритроцитах при СГ, по мере увеличения возраста больных, сочетаются с такими гемодинамическими изменениями, как нарастающая сосудистая резистентность и уменьшение насосной функции левого желудочка сердца.

Литература

1. Борисов И.А. Пиелонефрит. В кн. Нефрология/ Под ред. И.Е.Тареевой. 2000. -М.-Медицина. Стр.383-399.
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России // Педиатрия. 2003. - №2. (Прил.1). -С.1-31.
3. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия у подростков. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/Под ред.Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. Media Medica. 2005.- С.471-489.
4. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М.и др. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертензивных кризов у больных первичной артериальной гипертензией//Российский кардиологический журнал. 2008. — №4. — С.5-15.
5. Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования. В кн. Нефрология. М., Медицина/ Под ред. И.Е.Тареевой.-2000. -гл.2. -стр.24-48.
6. Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия у пожилых. В кн. Руководство по артериальной гипертензии /Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М., Media Medica. 2005.- С.490-507.
7. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипер-тензии). В кн.Руководство по артериальной гипертензии /Под ред.Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М. Медиа Медика. 2005.- с.41-60.
8. Amery A., Brixco P., Clement D. Mortality and morbidity results from the European Working Party in High Blood Pressure in the Elderly trial //Lancet. 1985. 1349. -С.54-62.
9. Nichols W.W., O'Rourke M.F. Vascular impedance. Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles; 4-th Edition. London. Edward Arlond. 1998; С.54-97; 243-286.
10. Schmieder R., Schachinger H., Messerli F. Accelerated decline in renal perfusion wich aging in essential hypertension //Hypertension. -1994. -23.- P.351-357.
11. Report of Second Task Force on Blood Pressure Control in Children//Pediatrics. 1987. — V.79.-P.1-25.
12. Vanhoutte PM. Aging and endothelial dysfunction //Eur. Heart J. 2002.-Suppl. A.- A8-A17.
13. Weinberger MH., Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time //Hypertension. 1991.-V.18.-С.67-71.

Abstract

To assess the prevalence of renal disorders and renal dysfunction in patients with Stage I-III primary arterial hypertension, AH (n=1846; 837 men and 1009 women aged from 16 to 72 years), a clinical, biochemical, and instrumental examination was performed. It included urine assay, Nechiporenko and Zimnitsky urine tests, assessment of glomerular filtration rate (GFR) by endogenous creatinine clearance, measurement of microalbuminuria, blood levels of urea, creatinine and uric acid, renal and pelvic ultrasound, colour Doppler ultrasound of renal vessels, dynamic renal scintigraphy, static renal scintigraphy, excretory urography, and, if necessary, X-ray contrast angiography of renal vessels.

Even in the patients from the youngest age group (16-39 years), there were signs of structural renal disorders and renal dysfunction (over 50% of the participants), congenital and acquired renal vessel or abdominal aorta pathology (20%), and disturbed nitrogen excretion rate (33%). In the patients aged 40-72 years, the prevalence of these disturbances was even higher.

The nature of renal, uro-renal, and renovascular pathology was different across age groups of AH patients. In younger participants, congenital pathology and nephroptosis were much more prevalent than in patients aged over 40 years. On the other hand, older patients were characterised by high prevalence of pyelonephritis, renal cysts, hydronephrosis, abdominal and thoracic aorta deformation, atherosclerotic stenosis of additional renal arteries, nephroptosis (without co-existing obesity), nephrosclerosis and reduction in functioning renal parenchyma.

Key words: Primary arterial hypertension, diagnostics, renal function, pathological changes, age.

Поступила 06/10 – 2010

ЧАСТОТА КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С УСПЕШНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОТСРОЧЕННЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Лебедева А.Ю., Давтян С.А., Клыков Л.Л., Кудинова М.А., Крылов В.В.

Российский государственный медицинский университет им. Пирогова, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Одним из наиболее дискуссионных вопросов современной кардиологии является целесообразность выполнения ранней (первые несколько дней) реваскуляризации у больных с перенесенным трансмуральным ИМ после успешного тромболизиса. Это обусловлено как малочисленностью клинических работ по данной проблеме, так и противоречивостью накопленной к настоящему времени литературы. В настоящее время у врачей-кардиологов отсутствует единое мнение о тактике лечения больных этой группы.

Восстановление нормальной проходимости коронарных артерий в настоящее время является основным патогенетическим механизмом лечения ишемической болезни сердца, позволяющим эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз заболевания [1, 2]. Доказано также, что максимально быстрое достижение реперфузии не только сохраняет миокард от некроза, но и уменьшает летальность [3, 4]. Не вызывает сомнения необходимость проведения коронарографии и, при наличии показаний, — выполнения стентирования у больных с ранней постинфарктной стенокардией [5, 6, 7]. Тем не менее, нет общепринятой тактики ведения пациентов в госпитальном периоде Q-образующего инфаркта без симптомов стенокардии и признаков ишемии миокарда. В большинстве клиник по-прежнему принято осторожное отношение к ранней реваскуляризации после инфаркта миокарда, несмотря на то, что достижение ранней реканализации пораженного сосуда позволяет избежать выраженных нарушений сократительной функции миокарда левого желудочка [8, 9, 10]. При отсутствии признаков ишемии рекомендуется выполнение коронарографии не ранее, чем через 6 месяцев. Такой подход ориентирован на возможность выполнения операции АКШ и не учитывает современных возможностей эндоваскулярных методов.

Коронарная ангиопластика и стентирование менее травматичны по сравнению с аортокоронарным шунтированием, что позволяет выполнять реваскуляризацию миокарда в ранние сроки, в том числе в госпитальном периоде Q-образующего инфаркта миокарда. Актуальными и недостаточно освещенными в современной научной литературе являются вопросы, каким образом выполненное в госпитальном периоде эндоваскулярное лечение влияет на динамику фракции выброса левого желудочка,

клиническое состояние больных, на показатель выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства. Также недостаточно изученным является вопрос, насколько оправдано проведение чрескожных коронарных вмешательств у больных с резидуальными стенозами без признаков ишемии миокарда и какие факторы влияют на отдаленный прогноз у этой категории пациентов. Накопленный опыт выполнения чрескожных коронарных вмешательств в нашей клинике у пациентов с Q-образующим инфарктом, включая стенты с лекарственным покрытием, позволяет проанализировать результаты вмешательств и оценить их эффективность как в ближайшие, так и в отдаленные сроки.

Целью исследования было изучение сократительной способности сердечной мышцы, клиническое течение и прогноз инфаркта миокарда после проведения чрескожных вмешательств на коронарных артериях у больных без клинических признаков ишемии миокарда.

Задачи исследования

1. Оценить влияние отсроченных (на 3-21 сутки) чрескожных коронарных вмешательств на сократительную функцию миокарда у больных Q-образующим инфарктом после успешного тромболизиса.
2. Оценить влияние отсроченных (на 3-21 сутки) чрескожных коронарных вмешательств на клиническое состояние по комбинированной конечной точке (симптомы стенокардии + повторный инфаркт + коронарная летальность).
3. Оценить влияние отсроченных (на 3-21 сутки) чрескожных коронарных вмешательств на результаты нагрузочных тестов и на потребность в антиангинальной терапии.
4. По данным коронарной ангиографии определить морфологические факторы, влияющие на отдаленный прогноз (12 месяцев) у больных после Q-образующего инфаркта миокарда.

Материалы и методы

В исследование включено 62 больных ИМ, у которых после успешного тромболизиса не наблюдались клинические проявления ишемии миокарда, но при коронароангиографии выявлено однососудистое поражение коронарного русла. Большинство исследованных больных составили мужчины — 46 (74%). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась

гипертоническая болезнь — 27 (43,5%), сахарный диабет у 7(11%) больных, атеросклероз множественной локализации у 3 (5%).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

В исследование включались пациенты, у которых по данным коронароангиографии, выполненной в госпитальном периоде, выявлен резидуальный стеноз в инфаркт — связанной артерии, кровотоки TIMI2, TIMI3. Морфологическая картина поражения оценивалась по классификации Американской Коллегии Кардиологов [11], согласно которой стенозирующее поражение коронарного русла разделено на три типа

А (протяженностью до 10 мм, концентричные, доступные, угол отхождения артерии $<45^\circ$, гладкий контур, кальциноз отсутствует или незначительный поражение локализуется не в устье сосуда, нет крупных боковых ветвей, отсутствие тромбов и тотального вазоспазма),

В (эксцентрическая морфология, протяженность стеноза от 10 до 20 мм, умеренная извитость проксимального сегмента сосуда, угол отхождения артерии $>45^\circ < 90^\circ$, неровный контур. Умеренный или выраженный кальциноз, тотальная окклюзия менее 3 мес, поражение локализуется в устье сосуда, бифуркационные поражения требующие вспомогательного проводника, наличие тромба),

С (поражения протяженностью более 20 мм, выраженная извитость проксимального сегмента сосуда, угол отхождения артерии $>90^\circ$, тотальная окклюзия более 3 мес, наличие мостовых коллатералей, невозможность защиты крупной боковой ветви, локализация в дегенеративно измененном венозном шунте, рыхлого характера).

Ангиографические критерии исключения:

- гемодинамически значимое поражение более одного сосуда;
- поражение ствола левой коронарной артерии более 30%;
- диффузные поражения протяженностью более 40 мм.

Клинические критерии исключения:

- наличие противопоказаний к проведению тромболитической терапии;
- наличие клинических признаков ишемии миокарда в госпитальном периоде;
- сочетанное поражение клапанного аппарата и коронарных артерий;
- проведенные ранее процедуры реваскуляризации (операция коронарного шунтирования, баллонная ангиопластика или стентирование);
- нарушение ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса);

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Абсолютные цифры	%
Возраст (М $\pm$)	56 $\pm$ 18	
Мужчины	46	74%
Женщины	15	24%
Артериальная Гипертония	27	43.5%
Сахарный диабет	7	11%
Атеросклероз множественной локализации	3	5%
Гиперхолестеринемия	57	92%
Курение	43	69.4%
Ожирение	22	35.5%

- острая сердечная недостаточность на момент поступления III-IV ФК (по Killip);
- повторный инфаркт миокарда;
- наличие в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации со стороны дыхательной, нервной, эндокринной, мочевыводящей, гепатобилиарной систем, желудочно — кишечного тракта наличие противопоказаний к проведению коронароангиографии.

Всем больным проводился системный тромболитический тканевым активатором плазминогена (актилизе, Boehringer Ingelheim, Германия) по схеме: 15 мг — внутривенно струйно, 50 мг — внутривенная инфузия в течение первых 30 минут, 35 мг — в течение 60 минут. Эффективность ТЛТ оценивали по совокупности клинических данных (уменьшение или усиление болевого синдрома), ЭКГ-динамики, времени появления пика кардиоспецифических ферментов и данных КАГ. Степень реперфузии оценивалась с помощью ЭКГ в 12 отведениях.

После, всем пациентам была выполнена коронарная ангиография в госпитальном периоде в сроки от 3 до 21 дня после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда. Поражение одного коронарного сосуда рассматривалось как наличие резидуального стеноза в одной из трех магистральных коронарных артерий (ПНА, ОА, ПКА) либо в ветвях второго порядка (диагональные артерии, артерии тупого края, задне — боковые и задне-межжелудочковые ветви ПКА) диаметром не менее 2,5 мм в бассейне кровоснабжения одного магистрального сосуда. После проведения коронароангиографии в зависимости от выбора тактики лечения группа была разделена на две подгруппы — А, Б. В подгруппу А вошли пациенты, которым проводилось эндоваскулярное лечение, а подгруппу Б составили пациенты с консервативной терапией. Эндоваскулярное лечение не проводилось в случае отказа пациента.

Таким образом, в подгруппу А (пациенты без ишемии миокарда, которым выполнены чрескожные

Таблица 2
Ангиографическая характеристика больных
в подгруппах с чрескожным коронарным
вмешательством и с консервативной тактикой

Пораженные сосуды	Подгруппа А ЧКВ (n=41)	Подгруппа Б консервативная тактика (n=21)
Передняя нисходящая артерия	22 (53.6%)	11 (52.2%)
Огибающая артерия	9 (22%)	4 (19%)
Правая коронарная артерия	10 (24.3%)	7 (33.3%)
Общее количество пораженных сегментов	51 (100%)	26 (100%)
Стенозы (тип А)	4 (7.8%)	2 (7.7%)
Стенозы (тип В)	15 (29.4%)	7 (26.9%)
Стенозы (тип С)	32 (62.8%)	17 (65.4%)

коронарные вмешательства) были включены 41 пациент, а в подгруппу Б (больные без ишемии миокарда с консервативной терапией) – 21 пациент.

Эндоваскулярное лечение проводилось в госпитальном периоде (в сроки от 3 до 21 дня после перенесенного инфаркта миокарда) с использованием стентов с лекарственным покрытием (активное вещество – рапамицин, паклитаксел) и стентов без лекарственного покрытия. Имплантация стента проводилась либо при наличии гемодинамически значимого атеросклеротического поражения (стеноз более 70% по диаметру сосуда), либо при наличии осложненной формы остаточного стеноза (тип В и С).

Результат эндоваскулярного вмешательства считался ангиографически успешным при наличии следующих морфологических критериев: отсутствие остаточного стеноза в месте стентирования более 10%, признаков диссекции и тромбоза сосуда. Для оценки функциональных результатов эндоваскулярного лечения использовался анализ коронарного кровотока по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction-trial). Критерием успешно выполненной процедуры считался кровоток TIMI 3 по сосуду, на котором проводилось эндоваскулярное вмешательство.

В госпитальном периоде эффективность проведенного лечения в обеих группах оценивали по следующим параметрам: наличие или отсутствие коронарных событий (летальный исход, рецидив инфаркта миокарда, симптомы стенокардии). Для оценки сократительной способности миокарда использовались данные рентгенконтрастной вентрикулографии. Всем больным в госпитальном периоде до и после проведенного эндоваскулярного лечения выполнялась нагрузочная проба, холтеровское мониторирование ЭКГ с целью выявления болевых и безболевых признаков ишемии миокарда. Всем больным в госпитальном периоде после проведенного эндоваскулярного лечения проводилась эхокардиография для оценки сократительной функции миокарда.

По прошествии 6 месяцев и одного года от перенесенного инфаркта миокарда все пациенты были вызваны для повторного осмотра: физикальное обследование, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Оценивали частоту развития коронарных событий (коронарная летальность, повторный инфаркт миокарда, симптомы стенокардии). Также оценивали необходимость в приеме антиангинальных препаратов. Всем пациентам были проведена эхокардиография для оценки сократительной функции миокарда и нагрузочная проба.

На основании данных функционального и ангиографического обследования проводился однофакторный статистический анализ клинических и морфологических признаков, влияющих на прогноз заболевания в отдаленном периоде.

Статистическая обработка материала

Статистический анализ материала проводился с использованием программного пакета SPSS, версия 11.5.

Для представления данных были использованы следующие показатели: среднее значение, стандартная ошибка средней, стандартное отклонение, частоты и проценты.

Сравнительный анализ групп больных проводился с использованием t-критерия Стьюдента для количественных признаков. Для анализа качественных признаков использован непараметрический критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Оценка факторов, влияющих на прогноз, проводилась методом однофакторного анализа.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты клинического наблюдения

Морфологическая характеристика больных в подгруппах А и Б

Подгруппа А (больные с эндоваскулярным лечением) включала 41 пациента. Передняя нисходящая артерия была поражена у 22 (53.6%) больных, огибающая артерия – у 9 (22%) больных, правая коронарная артерия – у 14 (44.1%) больных. Подгруппа без эндоваскулярного лечения составила 21 пациента. Передняя нисходящая артерия была поражена у 11 (52.2%) больных, огибающая артерия – у 4 (19%) больных, правая коронарная артерия – у 7 (33.3%).

В конце исследования количество больных в первой группе сократилось до 57, так как была потеряна связь с 4 больными: один из подгруппы А, остальные трое – из подгруппы Б.

Ангиографическая характеристика пациентов в исследуемых подгруппах А и Б представлена в табл. 2.

Исследуемые подгруппы достоверно не отличались между собой по клиническим и морфологическим характеристикам.

Таблица 3

Результаты клинического наблюдения в подгруппах с чрескожным коронарным вмешательством и с консервативной тактикой

Показатель	Подгруппа А (ЧКВ)	Подгруппа Б (консервативная тактика)	p
Частота коронарных событий в госпитальном периоде	0	2 (9.6%)	p > 0.05
Частота коронарных событий через 6 месяцев	0	4 (19.2%)	p > 0.05
Частота коронарных событий через 12 месяцев	1 (2.4%)	8 (38.4%)	p < 0.05

Сопоставление результатов наблюдения в подгруппах А и Б (проведение ЧКВ и консервативной тактики лечения).

Летальный исход в госпитальном периоде был у одного больного (4.8%) в подгруппе Б (консервативная тактика) вследствие возникновения острой сердечной недостаточности, у одного (4.8%) больного развился повторный инфаркт миокарда в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии. В подгруппе А (ЧКВ) развития коронарных осложнений в госпитальном периоде не было. К 6 месяцу наблюдения развитие повторных очаговых изменений миокарда наблюдалось у 2 (9.6%) пациентов в подгруппе Б. К 12 месяцам наблюдения в подгруппе Б умерло 2 (9.6%) больных, у 2 (9.6%) появились симптомы стенокардии, в подгруппе А умер один больной вследствие тромбоза стента на фоне самостоятельного прекращения приема антиагрегантной терапии. Результаты клинического наблюдения в исследуемых подгруппах представлены в табл. 3.

Показатели ВЭМ-пробы, выполненной до и после проведения коронароангиографии у пациентов обеих подгрупп, достоверно не различались между собой. В обеих подгруппах по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру в госпитальном периоде до и после ЧКВ признаков ишемии не выявлено.

Через 6 месяцев после выписки общее количество больных в первой группе составляло 61, была утеряна связь с одним больным из подгруппы Б. На этот период исследования толерантность к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы была лучше в подгруппе А, однако это различие не было статистически достоверным (рис. 1).

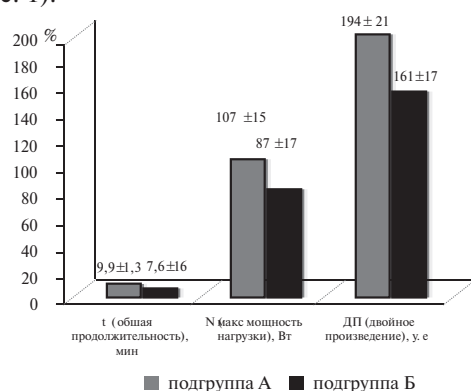


Рис. 1. Показатели ВЭМ-пробы в подгруппах с ЧКВ и с консервативной тактикой через год после ЧКВ.

Частота выявления ишемии, по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру, через 6 месяцев после выписки из стационара достоверно не различалась между исследуемыми подгруппами (рис. 2).

Через 12 месяцев после выписки общее количество больных в первой группе составляло 58, была утеряна связь с одним больным из подгруппы А и с тремя больными из подгруппы Б; основные показатели ВЭМ-пробы были достоверно выше в подгруппе А (рис. 3).

Частота выявления ишемии по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру через 12 месяцев после выписки из стационара была достоверно выше в подгруппе Б (рис. 4).

Медикаментозная терапия, проводимая в исследуемых подгруппах через 6 мес. после перенесенного инфаркта миокарда, представлена в табл. 4.

Через 6 месяцев после лечения потребность в приеме как антиангинальных препаратов, так и ингибиторов АПФ, антагонистов кальция была ниже в подгруппе А, но эти различия были статистически не достоверными.

К 12 месяцам наблюдения статистически достоверная разница между подгруппами наблюдалась в необходимости приема нитратов и антагонистов кальция (табл. 5).

К 12 месяцу наблюдения показатель фракции выброса ЛЖ был достоверно выше в подгруппе А.

Динамика показателей сократительной функции миокарда представлена в рис. 5.

Результаты однофакторного анализа

По результатам обследования в госпитальном периоде был проведен однофакторный анализ раз-

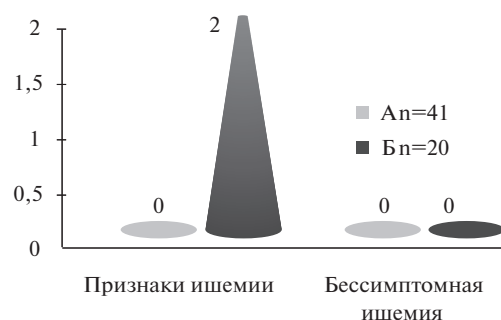


Рис. 2. Частота выявления ишемии в подгруппах с ЧКВ и с консервативной тактикой через 6 месяцев после ЧКВ по данным Холтеровского мониторингирования.

Таблица 4

Медикаментозная терапия через 6 месяцев после перенесенного инфаркта

Группа препаратов	Подгруппа А с ЧКВ (n-41)	Подгруппа Б с консервативной тактикой (n-20)
Антиагреганты	41 (100%)	19 (95.2%)
Гиполипидемические препараты	39 (95.1%)	18 (90%)
Ингибиторы АПФ	16 (39%)	10 (50%)
Антагонисты кальция	12 (29.3%)	8 (40%)
Нитраты	11 (26.9%)	8 (40%)
β-блокаторы	40 (97.6%)	19 (95.2%)

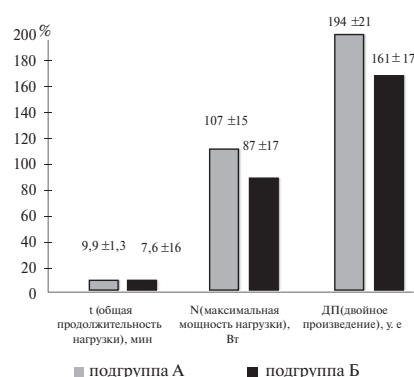


Рис. 3. Показатели ВЭМ пробы в подгруппах с ЧКВ и с консервативной тактикой через год после ЧКВ.

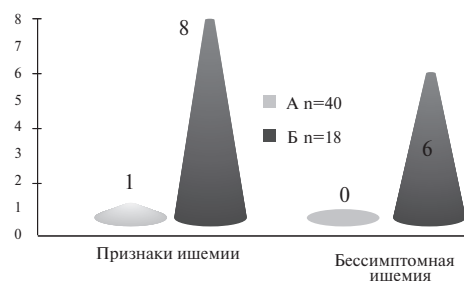


Рис. 4. Частота выявления ишемии в подгруппах с ЧКВ и с консервативной тактикой через год после ЧКВ по данным Холтеровского мониторингирования.

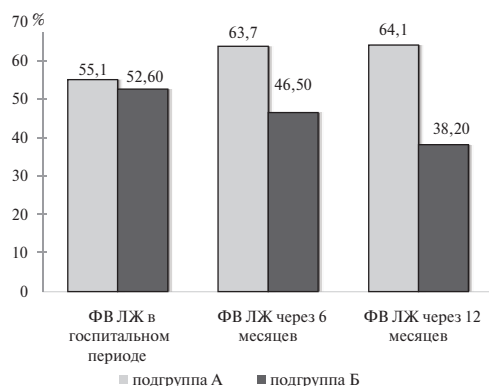


Рис. 5. Результаты эхокардиографии в подгруппах с ЧКВ и с консервативной тактикой к 12 месяцу наблюдения.

Таблица 5

Медикаментозная терапия через 12 месяцев после перенесенного инфаркта

Группа препаратов	Подгруппа А с ЧКВ (n-40)	Подгруппа Б с консервативной тактикой (n-18)	p
Антиагреганты	40 (100%)	18 (100%)	p > 0.05
Гиполипидемические препараты	38 (95%)	16 (88.8%)	p > 0.05
Ингибиторы АПФ	15 (37.5%)	11 (61.1%)	p < 0.05
Антагонисты кальция	13 (32.5%)	6 (33.3%)	p > 0.05
Нитраты	9 (22.5%)	11 (61.1%)	p < 0.05
β-блокаторы	39 (97.5 %)	17 (94.4%)	p > 0.05

личных клинических и морфологических факторов, влияющих на возникновение коронарных событий (летальность, инфаркт миокарда, рецидив стенокардии) в отдаленном периоде (рис. 6).

По данным анализа, независимыми предикторами неблагоприятных событий в отдаленном периоде являются наличие постинфарктной стенокардии, а также наличие резидуального стеноза с осложненной морфологией. Также был проведен однофакторный анализ предикторов улучшения сократительной функции после выполнения чрескожных коронарных вмешательств.

Как показывают результаты анализа, единственным независимым предиктором восстановления сократительной функции является отсутствие выраженных нарушений сократимости (дискинез) на вен-трикулограмме.

Таким образом, интенсивное развитие эндоваскулярных технологий способствует тому, что данный вид лечения становится доступным и эффективным для различных категорий больных ИБС. Несомненным достижением эндоваскулярного метода, по нашему мнению, является его доказанная эффективность при тяжелых формах ишемической болезни сердца и, в частности, у больных с перенесенным инфарктом миокарда. Эта категория больных имеет повышенный риск повторных коронарных осложнений и наиболее неблагоприятный прогноз.

Представляется, что целесообразность эндоваскулярного лечения должна быть оценена не только с помощью клинических характеристик, но и путем анализа морфологии коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии.

В группе больных более чем у 60% пациентов наблюдались осложненные формы коронарного атеросклероза (стенозы типа С). Необходимо отметить, такой тип поражения определяет более высокий риск повторного инфаркта благодаря высокой вероятности развития спонтанных диссекций и тромбоза инфаркт-связанного сосуда. Так, в работе Lodha,



Рис. 6. Данные однофакторного анализа предикторов возникновения неблагоприятных коронарных событий

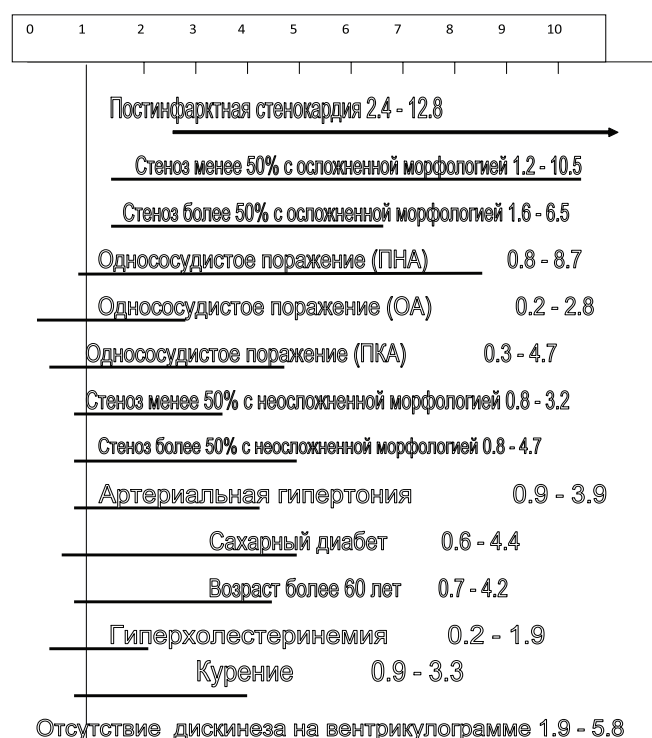


Рис. 7. Данные однофакторного анализа предикторов восстановления сократительной функции миокарда

Mirsakov, Malik, Shani [12] показано, что развитие спонтанных диссекций коронарных сосудов является одной из наиболее частых и прогностически крайне неблагоприятных причин коронарных осложнений. В нашем исследовании проведенное эндоваскулярное лечение у больных подгруппы А с устранением стеноза в инфаркт-связанной артерии приводило к достоверному снижению частоты коронарных событий к концу первого года наблюдения. За счет меньшего количества повторных коронарных осложнений средний показатель фракции выброса левого желудочка был достоверно выше у пациентов с имплантацией стентов. В этой подгруппе больных также наблюдались более высокая толерантность к физической нагрузке, по данным нагрузочных тестов, и меньшая потребность в приеме антиангинальных препаратов.

Нами проанализирован собственный опыт применения стентов у больных после Q-образующего инфаркта миокарда. На основании накопленного клинического опыта выявлены факторы риска развития осложнений у больных с перенесенным инфарктом миокарда, выделены категории больных, у которых эндоваскулярное вмешательство малоперспективно. Одним из главных преимуществ эндоваскулярного лечения с использованием стентов с лекарственным покрытием, на наш взгляд, является научно доказанная способность метода снижать риск повторных коронарных осложнений и улучшать сократительную способность левого желудочка. Доказанная

клиническая эффективность эндоваскулярной реваскуляризации позволит создать алгоритм применения метода у больных с перенесенным инфарктом миокарда, а его малая травматичность оправдывает проведение вмешательства в ранние сроки.

Выводы

1. У пациентов без признаков ишемии после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда проведенное отсроченное эндоваскулярное вмешательство достоверно снижает к 12-му месяцу наблюдения частоту развития повторных коронарных событий (2.4% по сравнению с 38.4 %), необходимость приема антиангинальных препаратов (ИАПФ – 37.5% по сравнению с 61.1%, нитраты – 22.5% по сравнению с 61.1%) и достоверно повышает толерантность к физической нагрузке по сравнению с пациентами, у которых эндоваскулярное лечение не проводилось.

2. По данным однофакторного анализа, неблагоприятными предпосылками развития повторных коронарных событий у больных без эндоваскулярного лечения являются наличие постинфарктной ишемии, а также наличие резидуального стеноза осложненной морфологии без клинической симптоматики.

3. У больных после перенесенного инфаркта миокарда и проведенным эндоваскулярным лечением среднее значение фракции выброса ЛЖ достоверно выше по сравнению с больными без эндоваскулярного лечения (54.1% – в подгруппе А, 38.2% – в подгруппе

Б) за счет достоверного уменьшения частоты повторных коронарных событий в группе имплантации стентов.

4. По данным однофакторного анализа, предпосылкой улучшения сократительной способно-

сти миокарда у больных с проведенными эндоваскулярными вмешательствами является отсутствие выраженных нарушений сократимости (дискинез) по данным рентгенконтрастной вентрикулографии.

Литература

1. Акчури Р.С., Ширяев А.А., Галютдинов Д.М. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС // РМЖ 2002; Т.10, №19: 18-26.
2. Акчури Р.С., Рахмат-Заде Т.М., Скридлевская Е.А. Влияние реваскуляризации на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью // Кардиология 2006; №8: 33-35.
3. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology / Ryan T. J., Faxon D. D., Gunnar R. M. // J Am Coll Cardiol 1988; 12: 529.
4. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1312-1319.
5. Беленков Ю.Н., Савченко А.П., Матчин Ю.Г. Современные принципы коронарной ангиографии // Сердце, 2002, том 1, №6 (6), с. 265-268.
6. Бокарев И.Н. Острый коронарный синдром и его лечение // Consilium medicum, 2006; №5 (8): 72 – 81.
7. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И. Интервенционные методы лечения ИБС // М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002, 413с.
8. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов // Consilium medicum 2004; Т. 6, №11: 432-440.
9. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце, 2005, том 4, №2(20), с.60-71.
10. Батыралиев Т.А., Беленков Ю.Н. Инвазивная кардиология: возможности и перспективы // Кардиология 2001; №9: 4-10.
11. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarction // Lancet 2003; 361: 847.
12. Lodha A, Mirsakov N, Malik B, Shani J. Spontaneous coronary dissection: case report and review of literature // N. Engl. J. Med. 2009 Jan. 15; 360(3): 301.

Поступила 30/09 – 2010

© Коллектив авторов, 2010

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!

Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

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

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

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

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

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ С ПОМОЩЬЮ МНП-ВОЗРАСТНОЙ МОДЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ (НЕВА-75)

Ситникова М.Ю.*, Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В.

Федеральное государственное учреждение “Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова” Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Резюме

Работа предпринята с целью оценки прогностической значимости маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных старше 74 лет и оптимизации стратификации риска летального исхода от всех причин.

Выполнено проспективное исследование 104 пациентов старше 75 лет с ХСН, наблюдавшихся после выписки из стационара в течение 2,5 лет, с оценкой влияния 150 показателей клинко-инструментально-лабораторного статуса на выживаемость.

Выживаемость за 2,5 г составила 30%. Выделены основные факторы риска неблагоприятного исхода заболевания (возраст, СОЭ, содержание МНП в крови, стадия ХСН), на основании которых предложена МНП-возрастная модель Выживаемости (НЕВА-75).

Главными факторами риска таких больных в течение 2,5 лет являются возраст и содержание мозгового натрий-уретического пептида в плазме крови. С целью оценки прогноза и выбора оптимальной терапевтической тактики у больных 75 лет и старше, выписанных из стационара для наблюдения в условиях неспециализированной поликлиники после стабилизации ХСН, целесообразно использовать модель НЕВА-75.

Ключевые слова: прогноз хронической сердечной недостаточности, старческий возраст, мозговой натрий-уретический пептид, алгоритм НЕВА-75.

Сегодняшний уровень знаний относительно такой распространенной патологии как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не предоставляет нам возможности прогнозировать течение заболевания, используя некую универсальную формулу. Это связано с тем, что пациенты, объединенные диагнозом ХСН, достаточно разнородны как по признаку повреждения сердца (“клапанные” или “неклапанные”, с систолической или диастолической дисфункцией левого желудочка и т. д.), так и по наличию сопутствующей патологии. Тем не менее, индивидуальный подход для оценки прогноза и оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае все же необходим.

Важнейшее значение для прогноза имеет интенсивность наблюдения за больными после выписки из стационара после стабилизации ХСН [1]. Раздел, касающийся стратификации риска неблагоприятного исхода у больных сердечной недостаточностью, в последней редакции (2008) Рекомендаций Европейского общества кардиологов [2], обобщает основной научный опыт в виде таблицы, включившей наиболее изученные к настоящему времени факторы, ассоциирующиеся с возрастанием риска неблагоприятного исхода при ХСН (табл. 1). С нашей точки зрения, важнейшее значение для прогноза имеет интенсивность наблюдения за больными, выписанными из стационара после стабилизации ХСН.

Для быстрой и точной оценки прогноза пациента с ХСН существует необходимость в разработке такого

способа определения вероятности выживания, который будет легче и удобнее в применении. Вследствие того, что популяция больных с ХСН представлена в основном лицами старше 74 лет, оценка прогноза в этой группе пациентов наиболее актуальна.

Цели исследования. Оценить прогностическую значимость параметров, характеризующих состояние больного, у пациентов 75 лет и старше, наблюдающихся после выписки из стационара в обычных поликлиниках, и на основании полученных результатов оптимизировать стратификацию риска неблагоприятного исхода от всех причин.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с участием 104 больных 75 лет и старше с ХСН II-IV ФК, наблюдавшихся в кардиологических отделениях многопрофильного стационара. *Критериями включения* в исследование были: ХСН II-IV ФК, возраст старше 74 лет, добровольное согласие пациентов на исследование, способность выполнять тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). *Критерии исключения* из исследования — инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимые клапанные пороки, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, клинически выраженные онкологические заболевания. Пациенты в течение 2-х недель в условиях стационара получали базовую терапию, включающую ингиби-

Таблица 1
Факторы риска (ФР) неблагоприятного исхода
у пациентов с ХСН

Демография/ анамнез	Клиника	ЭКГ	ТФН	Лабораторные данные	Гемодинамика
-Старший возраст -ИБС -После ВС	-Постоянно низкое АД -ФК III-IV -Недавняя госпитализация в связи с ХСН -Стеноз клапана Ао -Тахикардия -Хрипы в легких -Нарушения дыхания во время сна -Низкий ИМТ	-Широкий QRS -Высокая ЧСС, -Зубцы Q, -ГЛЖ, -ЖТ	-VO ₂ max < 10-14 ml/kg мин -Малая дистанция ТШХ -Высокое VE/VCO ₂ , -Периодическое дыхание	-Значимое повышение МНП или NT-проМНП -↓ Na -↑ тропонина, ↑ биомаркеров -нейрогуморальная активация ↑ Креатинин а, ↑ билирубина, ↑ МК, Hb<120,	↓ ФВ ЛЖ ↑ объема ЛЖ -Низкий СИ -Высокое давление заполнения ЛЖ -Рестриктивный тип трансмитрального кровотока, -легочная гипертензия, -дисфункция ПЖ
-Низкий комплайс -СД, -Анемия, -ХОБЛ, -Депрессия, -Дисфункция почек		-ФП -Альтерация Т -Низкая ВСР			

Таблица 2
Характеристика исследованных больных

Показатель	Значение
Показатели, характеризующие выраженность ХСН	
ФК ХСН (NYHA), M±m	2,9±0,0
Фракция выброса левого желудочка (ФВЛж), M±m, (%)	55±10%
Число больных с ФВЛж<45%, n (%)	9 (10%)
Дистанция ТШХ, M±m (min – max), метры	148±4 (65-225)
Качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), баллы	62±1,3
Фоновая патология сердечно-сосудистой системы	
Гипертоническая болезнь, n (%)	84 (80,8)
ИБС, n (%)	66 (63,5)
Сопутствующая патология	
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,9)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	15 (14,4)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	96 (92,3)
Заболевания суставов, n (%)	45 (43,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	58 (55,8)
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (22,1)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	17 (16,3)
Анемия, n (%)	25 (24,0)
Лабораторные показатели	
Концентрация МНП в плазме, M±m (min – max), пг/мл	551±9 (17-4000)
Гемоглобин, г/дл	12,0±1
Креатинин, мг/дл	1,8±1
Натрий сыворотки крови, мг/л	138±5
Медикаментозная терапия больных при выписке из стационара:	
ИАПФ, n (%)	87 (83,7)
β-адреноблокаторы, n (%)	34 (32,7)
Диуретики, n (%)	77 (74,0)
Спиронолактон, n (%)	12 (11,5)
Нитраты, n (%)	75 (72,1)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)	34 (32,3)

торы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты по показаниям. После стабилизации состояния (накануне выписки) проводились запланированные исследования. Регистрацию летальных исходов от всех причин осуществляли в течение 2-х с половиной лет посредством телефонного опроса. По окончании этого периода проводили оценку прогностической значимости исследуемых показателей.

Используемые методы исследования. Клинический метод — оценивали жалобы, анамнез, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), данные физикального обследования. Стадию ХСН и ФК определяли в соответствии с классификацией ОССН/ВНОК (2003) [3]. Клиническое состояние больных оценивали при помощи шкалы R.Cody, модифицированной В.Ю.Мареевым (ШОКС) [4]. Эхокардиографическое исследование проводили на приборе “VING MED-CFM 800” (Норвегия): измеряли размеры полостей, толщину стенок и ФВЛж. Толерантность к физической нагрузке оценивали при помощи теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Концентрацию мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью Миннесотского опросника, специально разработанного для пациентов с ХСН. Результаты обследований вносили в базу данных, насчитывающую 150 переменных для каждого пациента.

Статистический анализ. Первичные данные подвергали обработке на PC Pentium IV при помощи пакета программ “SPSS” ver.12.0. Прогностическую значимость переменных оценивали регрессионным методом Кокса. Клинико-лабораторные исследования представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего (M±m).

Результаты

Исследовано 80 мужчин и 24 женщины; средний возраст составил 80±0,4 (75 – 94) года; клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Выживаемость за два с половиной года составила 30%. Для оценки связи изучаемых переменных с продолжительностью жизни был проведен последовательный анализ, который выявил 8 предикторов летального исхода. Негативно влияли на выживаемость концентрация МНП в плазме крови (r=-0,7, p<0,001), возраст (r=-0,8, p<0,001), СОЭ (r=-0,4, p<0,0005) и стадия ХСН, определенная в соответствии с отечественной классификацией 2003 года (r=-0,39, p=0,02). Позитивно влияли на выживаемость более высокий ИМТ (r=0,3, p<0,002), более высокие значения ФВЛж (r=0,4, p<0,003), результаты MLHFQ (r=-0,3, p<0,00001), назначенная в стационаре терапия иАПФ (r=0,3, p<0,001). Подобной зависимости от назначенной в стационаре

Таблица 3

Вероятность выживания больных 75-77,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	100 %	99 %	97 %	94-95 %	91-92 %	85-87 %
251-650 пг/мл	99 %	98 %	96-97 %	92-93 %	85-87 %	78-83 %
651-1100 пг/мл	99 %	97 %	94-95 %	88-89 %	78-81 %	71-74 %
1101-1500 пг/мл	99 %	96-97 %	90-92 %	83-84 %	67-72 %	60-63 %
1501-2000 пг/мл	98 %	94-95 %	87-88 %	75-77 %	55-61 %	45-49 %
2001-2500 пг/мл	98 %	90-92 %	80-82 %	64-66 %	40-47 %	28-34 %
2501-4000 пг/мл	97 %	86-88 %	70-74 %	50-53 %	25-32 %	17-19 %

Таблица 4

Вероятность выживания больных 77,6-82,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	99 %	97-98 %	94-95 %	89-91 %	81-84 %	75-78 %
251-650 пг/мл	99 %	95-96 %	91-93 %	85-86 %	72-76 %	63-70 %
651-1100 пг/мл	98 %	94-95 %	87-88 %	77-79 %	60-65 %	51-54 %
1101-1500 пг/мл	97 %	91-93 %	82-84 %	68-70 %	45-52 %	36-39 %
1501-2000 пг/мл	97 %	87-89 %	74-77 %	55-58 %	30-37 %	19-23 %
2001-2500 пг/мл	96 %	81-85 %	63-66 %	41-43 %	15-21 %	8-11 %
2501-4000 пг/мл	96 %	73-77 %	49-53 %	25-28 %	6-10 %	<3 %

наре терапии β-адреноблокаторами (β-АБ) мы не обнаружили, что связано с тем, что на момент выписки из стационара большинству больных был назначен метопролола тартрат в небольших дозах в режиме назначения 2 раза в сутки. Такие показатели как ФК ХСН, пол, наличие ХОБЛ, сахарного диабета, фибрилляции предсердий или ОНМК в анамнезе, факт курения, данные ШОКС, дистанция ТШХ, уровень общего холестерина, креатинина, гемоглобина, терапия аспирином и все остальные переменные базы данных на выживаемость влияния не оказывали. В нашем исследовании 2,5-летняя выживаемость не зависела и от ФК ХСН ($r=0,01$, $p=0,1$).

После последовательного исключения несущественных в отношении прогноза переменных регрессионная модель Кокса выделила 2 наиболее значимых предиктора выживаемости: возраст и уровень МНП в крови. Установлено, что увеличение возраста на 1 месяц увеличивает смертность на 15%, а возрастание уровня МНП в плазме крови на 1 пг/мл — на 0,1%. Однако для более точного прогнозирования необходимо одновременно учитывать изменения и возраста, и уровня МНП, что возможно при использовании выражения:

$\ln(S(t/x)) = -\exp(0,143 \times \text{возраст} + 0,001 \times \text{МНП}) \times H_0(t)$,
где $H_0(t)$ — базовый риск в момент времени t , представленный на рис. 1, S — вероятность неблагоприят-

ного исхода для пациента с известными значениями возраста и уровня МНП в плазме крови.

Оценка прогноза выживаемости пациентов 75 лет и старше с ХСН с точностью до месяца в течение ближайших 2,5 лет достигается путем определения концентрации МНП в плазме крови и производится по формуле:

$$S = e^{(0,143 \times B + 0,001 \times K) \times H(t)},$$

где S — вероятность выживания пациента, B — возраст пациента в годах, K — концентрация мозгового натрий-уретического пептида в пг/мл, $H(t)$ — базовый риск, зависящий от количества месяцев, на которые составляется прогноз.

Приведенная выше формула и представляет собой МНП-ВОЗРАСТНУЮ МОДЕЛЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ (НЕВА-75) [25].

С учетом того, что в условиях поликлиники или стационара сложно осуществлять вычисления по формуле, мы предлагаем использование набора графиков или таблиц (табл. 3-6), по которым, зная возраст пациента и уровень МНП в плазме крови, можно определить прогноз в течение ближайших 2,5 лет. На рис. 2 представлены семейства кривых выживания для пациентов в возрасте от 75 до 90 лет при различных уровнях МНП в плазме крови. Использованы значения МНП равные 25, 450, 875, 1300, 1720, 2150, 2564 пг/мл. График выживания для

Таблица 5

Вероятность выживания больных 82,6-87,5 лет с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	98 %	95-96 %	89-90 %	81-83 %	64-69 %	55-59 %
251-650 пг/мл	98 %	92-93 %	84-86 %	72-74 %	50-57 %	40-44 %
651-1100 пг/мл	97 %	88-90 %	77-79 %	60-63 %	35-42 %	35-39 %
1101-1500 пг/мл	96 %	84-86 %	67-70 %	45-48 %	20-26 %	12-15 %
1501-2000 пг/мл	95 %	76-80 %	53-58 %	30-33 %	8-12 %	3-5 %
2001-2500 пг/мл	94 %	65-76 %	39-43 %	16-18 %	3-5 %	<3 %
2501-4000 пг/мл	92 %	52-59 %	23-27 %	6-8 %	<3 %	<2 %

Таблица 6

Вероятность выживания больных 87,6-93 года с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от содержания МНП в плазме крови

Значение МНП	Временной промежуток					
	1-5 месяцев	6-10 месяцев	11-15 месяцев	16-20 месяцев	21-25 месяцев	26-28 месяцев
25-250 пг/мл	97 %	90-92 %	80-83 %	65-67 %	41-47 %	29-34 %
251-650 пг/мл	97 %	86-88 %	70-74 %	51-53 %	25-32 %	15-19 %
651-1100 пг/мл	96 %	79-83 %	59-63 %	36-39 %	12-17 %	5-7 %
1101-1500 пг/мл	95 %	69-74 %	44-49 %	20-23 %	4-7 %	<5 %
1501-2000 пг/мл	93 %	57-63 %	28-33 %	8-10 %	2-3 %	<3 %
2001-2500 пг/мл	90 %	43-49 %	14-18 %	2-3 %	<3 %	<2 %
2501-4000 пг/мл	85 %	26-34 %	5-7 %	<3 %	<2 %	<2 %

каждого конкретного пациента выбирается в зависимости от его возраста. Далее по значению МНП выбирается конкретная кривая. По выбранному графику и заданному времени выживания может быть получена вероятность выживания.

Проиллюстрируем это на следующем примере. Больной Ф. 78 лет с уровнем МНП в плазме крови 1000 пг/мл. Определить вероятность выживания по прошествии 20 месяцев. Обращаемся к рис. 2-Б, так как возраст 78 лет наиболее близок к семейству функций выживания для возраста 80 лет. Значение МНП находится между кривыми для МНП=875 и МНП=1300, т.е., искомое значение вероятности выживания получается посередине между этими

зависимостями, а вероятность — на пересечении ординаты для 20 месяцев с выбранными кривыми (рис. 3). Из данного рисунка видно, что вероятность выживания пациента Ф. по прошествии 20 месяцев лежит между значениями 0,79 (МНП=875) и 0,7 (МНП=1300). Если использовать линейную интерполяцию, получится 0,75. Таким образом, из группы в 100 пациентов с ХСН, имеющих такой же возраст и такое же значение МНП, по истечении 20 месяцев в живых останется 75 человек, а вероятность того, что пациент Ф. по прошествии 20 месяцев будет жив, составляет 75%.

Обсуждение

Исследованная нами группа больных с ХСН имела две важные особенности: *старческий возраст*, который всегда ассоциируется с полиморбидностью, и *низкую интенсивность амбулаторного наблюдения*. Пациенты были выписаны из стационара на 10 – 14 день после стабилизации ХСН под наблюдение участковых врачей районных поликлиник, близким аналогом которых в мировой медицине является служба врачей общей практики (general practice – GP). Уровень помощи, оказываемый GP пациентам с ХСН, остается невысоким и в Европе, и в Северной Америке [1]. Такие факторы как многокомпонентная терапия, необходимость титрации доз β-АБ, иАПФ и диуретиков под контролем многократных биохими-

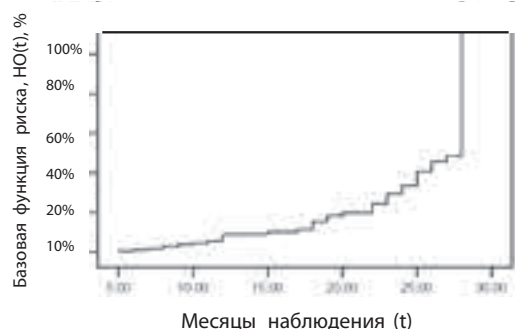


Рис. 1. Базовая зависимость риска, рассчитанная на средних значениях предикторов (возраст и концентрация МНП в плазме крови).

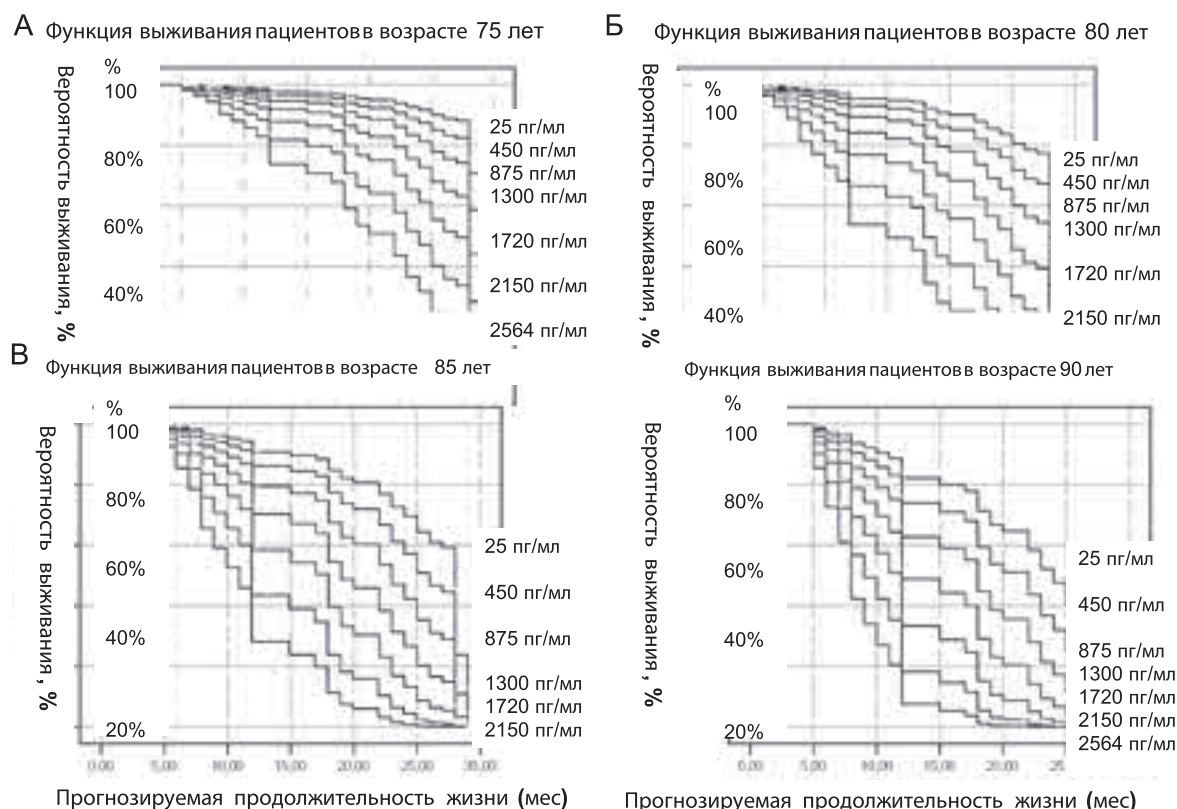


Рис. 2. Серия графиков, согласно которым можно провести определение прогноза выживаемости пациентов 75 лет и старше с ХСН (алгоритм НЕВА-75).

ческих тестов в организационном плане представляют определенную сложность для амбулаторной службы и крайне обременительны для пожилых пациентов, имеющих, как правило, тяжелую коморбидность. Именно поэтому недавняя госпитализация больных с ХСН является самостоятельным фактором риска при этой патологии [2].

Возраст пациента, бесспорно, — важнейший фактор прогнозирования в медицине. Это положение остается неизменным с 1825 года, когда были опубликованы классические труды Бенджамина Гомперца [5], и подтверждается результатами нашего исследования, в котором из 150 переменных базы данных именно возраст оказался наиболее мощным фактором, влияющим на выживаемость больных старше 75 лет [6].

На втором месте по силе влияния на продолжительность жизни в нашем исследовании находится уровень МНП в плазме крови, который признаётся значимым ФР летальности у пациентов с ХСН [7]. Содержание МНП в крови относится к *потенциально корректируемому ФР* и сегодня активно исследуется во всем мире наравне с близким по биологии маркером — NT-proBNP (NT-proМНП). Однако в официально существующие шкалы оценки риска для постановки в лист ожидания трансплантации сердца, например, эти показатели в настоящее время не входят. Возможно, это связано с тем, что содержание

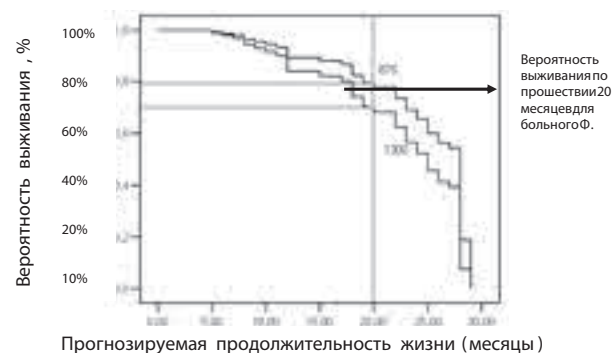


Рис. 3. Пример расчета вероятности выживания пациента в возрасте 78 лет с уровнем МНП в плазме крови 1000 пг/мл.

МНП в крови не влияет на 30-дневную выживаемость у пациентов с ХСН, а у пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности не высокий, а низкий уровень МНП может быть маркером неблагоприятного прогноза [8].

Ранее нами [9, 10] были выявлены достоверные ($p < 0,05$) взаимосвязи уровня МНП с такими симптомами и признаками ХСН как гепатомегалия ($r = 0,41$), асцит ($r = 0,35$), частота дыхательных движений ($r = 0,49$), прибавка в весе ($r = 0,41$). Установлена обратная взаимосвязь МНП и уровня общего холестерина крови ($r = -0,46$; $p < 0,001$), а также уровня МНП и показателя ШОКС ($r = 0,41$; $p < 0,003$).

Однако, при оценке прогностического значения этих факторов в настоящем исследовании установлено, что ни один из них не оказывал непосредственного влияния на выживаемость больных на протяжении 2,5 лет, как и большая часть из 150 исследованных нами показателей клинично-инструментально-лабораторного статуса пациентов (в том числе, и такие ФР как уровень креатининемии, содержание гемоглобина и натрия в крови). Проведенное исследование подтвердило влияние на продолжительность жизни у больных с ХСН низкого ИМТ и сниженного КЖ, а также низкую прогностическую ценность ТШХ у больных старческого возраста.

Величина ФВлж по нашим и многим другим данным, играет важную роль в оценке прогноза пациентов с ХСН. Однако, Valera-Roman et al. свидетельствуют, что уровень ФВ имеет ограниченное прогностическое значение в отношении выживаемости таких больных [11].

Отсутствие связи прогноза с ФК ХСН, возможно, определяется особенностями самооценки состояния у пожилых людей, физическая активность которых ограничена сопутствующей цереброваскулярной недостаточностью, патологией суставов и т. д. В результате объективизация связи жалоб на одышку и утомляемость с тем или иным уровнем физической нагрузки затруднена, что приводит к "занижению" ФК ХСН в этой возрастной группе. Однако прогноз этих же больных был достоверно связан *со стадией ХСН*, определенной в соответствии с отечественной классификацией. Очевидно, у лиц старше 75 лет именно этот компонент стандартного диагноза является более объективным, чем функциональный класс ХСН, и вполне может учитываться при стратификации риска.

До недавнего времени вероятная продолжительность жизни оценивалась в большей степени качественно, чем количественно. Например: прогноз хороший, плохой, или — благоприятный, неблагоприятный. Количественная оценка прогноза обычно не была персонифицированной и, как правило, основывалась на ретроспективном анализе. Определение прогноза обычно сводилось к вычислению пропорциональной зависимости риска смерти. Некоторые исследователи пытались оценить влияние сразу нескольких показателей на прогноз при ХСН. В марте 2006 года появилось сообщение о Сиэттлской модели сердечной недостаточности (Seattle Heart Failure Model), с помощью которой можно рассчитать вероятную продолжительность жизни отдельного пациента с ХСН с точностью до года [12]. При расчете вероятности выживания конкретного больного учитывается совокупность 28 параметров. Это такие показатели как заболевание, послужившее причиной развития ХСН; возраст и пол; вес, величина артериального

давления; терапия ХСН (медикаменты, электрофизиологические методы); лабораторные показатели — гемоглобин, холестерин, мочевины и креатинин и т. д. Эта модель имеет возрастные ограничения — не определяет вероятность выживания больных 85 лет и старше, несмотря на то, что популяция пациентов с ХСН представлена в основном лицами старческого возраста. С этой точки зрения персонифицированная прогностическая модель НЕВА-75, определяющая вероятность выживания больных 75 лет и старше с точностью до месяца на основании всего двух показателей — возраста и содержания МНП плазмы, удобна в практическом применении для врачей стационаров и поликлиник. Этот алгоритм позволяет оценить прогноз у пациентов, выписанных после стабилизации ХСН из стационара, с большей точностью, чем Сиэттлская модель [13] и дает врачу возможность корректировки уровня МНП в ходе дальнейшей оптимизации терапии.

Идентификация больных с низкой вероятностью выживания помогает клиницистам решить вопрос о тех или иных терапевтических вмешательствах, выбрать паллиативное ведение в случае неблагоприятного краткосрочного прогноза. И, наоборот, пациенты с более оптимистичными прогностическими показателями могут быть кандидатами для более "агрессивной" терапевтической тактики — такой, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора, искусственного левого желудочка и т. д.

Выводы

1. Среди 150 переменных базы данных, отражающих статус пациентов 75 лет и старше, выписанных после стабилизации неклапанной ХСН из стационара, главными предикторами выживаемости в течение 2,5 лет являются возраст (немодифицируемый фактор) и содержание мозгового натрий-уретического пептида в плазме крови (фактор, потенциально модифицируемый).

2. К предикторам выживаемости второго плана у исследованного контингента больных относятся ФВлж, стадия ХСН, индекс массы тела, скорость оседания эритроцитов, качество жизни, исследованное с помощью Миннесотского опросника.

3. Такие показатели, как ФК ХСН, результаты теста 6-минутной ходьбы и оценки по ШОКС, содержание натрия, креатинина, билирубина, гемоглобина в крови, частота сердечных сокращений, уровень офисного артериального давления не влияют на прогноз у пациентов старше 74 лет с ХСН.

4. С целью оценки прогноза и выбора оптимальной терапевтической тактики у больных 75 лет и старше, выписанных из стационара для наблюдения в условиях неспециализированной поликлиники после стабилизации неклапанной ХСН, целесообразно использовать модель НЕВА-75.

Литература

1. Remme W.J., McMurray J.J.V., Hobbs F.D.R. et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians and primary care physicians // Eur. Heart J. -2008. 10.1093/196.
2. Guidelines for diagnosis and treatment of Acute and Chronic heart failure // Eur. Heart J. 2008. - 10.1093/ 309.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная Недостаточность. — 2007. — Т. 8. — №. 2. — С. 1-35.
4. Cody R.J. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research direction and clinical considerations // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — №. 22. — P. 165A-171A.
5. Gompertz, B. (1825). On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies //Philosophical Transactions of the Royal Society of London 115: 513–585.
6. Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Shlyakhto E.W. et al. Diagnosis and prognosis of hospitalized elderly heart failure patients // J. Heart Failure, Vol. 7, №. 2, 2006, P. 85-87.
7. Doust MH, Pietrzak E et al. How does BNP predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review // BMJ. -2005 Mar. 19. — V. 330. — №. 7492. — P. 625.
8. Miller W.L., Bumen J.C., Hartman K.A. et al. Lower rather than higher levels of B-type natriuretic peptides (NT-pro-BNP and BNP) predict short-term mortality in end stage heart failure patients treated with nesiritide. // Am J Cardiol. — 2005 Sep 15. — V. 96. — №. 6. — P. 837-841.
9. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Смирнов Б.И., Вологодина И.В. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста // Сердечная недостаточность. — 2006. — Том 7. — № 2. — С. 85-87.
10. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и др. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста // Артериальная гипертензия. — 2008. — Том. 14. — №. 1. — С. 5-11.
11. Valera-Roman A., Grigorian L., Barge E. et al. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction // Heart. — 2005. — V. 91. — №. 4. — P. 489-94.
12. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 1424-1433.
13. Shlyakhto E., Sitnikova M., Lelyavina T. The Age-BNP Survival Model: Prediction of survival in old (>75 years) patients with heart failure. // Circulation.-2008.- Vol.117. — № 19. — P. 486.

Abstract

To assess prognostic value of chronic heart failure (CHF) severity markers in patients aged over 74 years, and to optimise the risk stratification accordingly.

This prospective study included 104 CHF patients aged 75 years or older, who were followed up for 2,5 years after hospital discharge. The effects of 150 clinical, instrumental, and laboratory parameters on survival were investigated.

The survival over 2,5 years reached 30%. The main risk factors (RFs) of adverse outcome included age and levels of brain natriuretic peptide (BNUP). A prognostic model — BNUP-agE surVivAl model (NEVA-75) — was created.

The main RFs of adverse outcome over 2,5 years of the follow-up were age and plasma BNUP levels. The model NEVA-75 could be used for assessing the prognosis and selecting the optimal therapeutic strategy in CHF patients aged over 74 years, who are discharged from hospital after CHF clinical stabilisation and are followed at a non-specialised polyclinic.

Key words: Chronic heart failure prognosis, advanced age, brain natriuretic peptide, NEVA-75 algorithm.

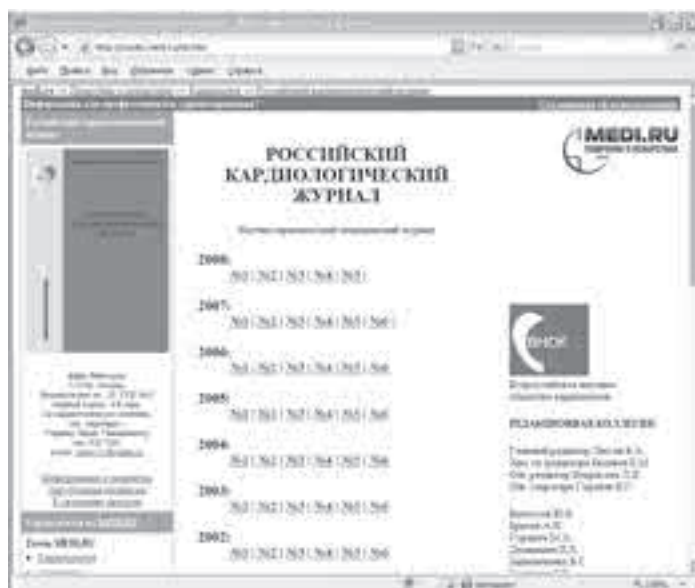
Поступила 15/10 — 2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: drsitnikova@mail.ru

[Ситникова М.Ю. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, руководитель НИОСН ФГУ ФЦСКЭ, Лелявина Т.А. — к.м.н., старший научный сотрудник, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, директор ФГУ ФЦСКЭ].

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



ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ У СПОРТСМЕНОВ

Хайретдинова Г.А.¹, Федулаев Ю.Н.^{2*}, Андреева О.Н.², Арьков В.В.¹

Всероссийский НИИ физической культуры и спорта¹; Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова², Москва

Резюме

72 пациентам (37 спортсменов на восстановительном этапе подготовки и 35 пациентов с пателлофemorальным артрозом) проводилась электростимуляция четырехглавой мышцы бедра токами Коца с целью оценки влияния воздействия на электрокардиографические показатели вегетативного дисбаланса. На фоне 10 процедур электромиостимуляции отмечено достоверное уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, уменьшение дисперсии интервала QT (в рамках исходных и динамических непатологических значений), увеличение циркадного индекса. Достоверного изменения временных и спектральных показателей сердечного ритма не отмечено, однако прослеживалась убедительная тенденция к более выраженному устранению вегетативного дисбаланса в группе спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, пателлофemorальный артроз, электромиостимуляция, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, вегетативный дисбаланс.

Проблема оптимального функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ФС ССС) у спортсменов определяется краткосрочными задачами подготовки к конкретному спортивному мероприятию, а также долгосрочным ее состоянием, обеспечивающим высокие спортивные достижения на протяжении длительного периода времени [6]. Традиционные критерии оценки готовности спортсменов к соревнованиям складываются из комплекса физиолого-психических реакций организма и инструментально-лабораторных критериев активности метаболизма [15]. Ведущим лимитирующим звеном в степени физической работоспособности спортсмена является состояние сердечно-сосудистой системы [6]. В течение последних 20 лет накоплен богатый опыт инструментальной оценки ФС ССС с использованием оценки систолической и диастолической функции миокарда, электрофизиологических аспектов работы сердца, состояния эндотелиальной функции, системных вегетативных реакций в виде временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма [3, 8, 10]. Однако этот опыт, в основном, накоплен в рамках первичной и вторичной профилактики кардиологической патологии [7]. В литературе много работ, посвященных влиянию электромиостимуляции на их скоростно-силовые качества и метаболические процессы [5, 13, 14], но отсутствуют публикации, посвященные инструментальной оценке функционального вегетативного состояния сердечно-сосудистой системы на фоне электромиостимуляции.

Целью нашей работы явилась динамическая оценка электрокардиографических показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы при электростимуляции мышц.

Материал и методы

В исследование были включены 72 человека (41 мужчина и 31 женщина), специализирующихся в лыжных гонках, со стажем от 6 до 17 лет, средний возраст — $25,3 \pm 4,8$ лет. В лаборатории тестирования физической подготовленности ВНИИФК на фоне проведения электромиостимуляции бедра, трехкратно оценивали динамику электрокардиографических показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Основную группу составили 37 спортсменов (20 мужчин и 17 женщин) на восстановительном этапе подготовки, средний возраст которых составил $24,7 \pm 4,5$ лет. Контрольную группу составили 35 спортсменов (21 мужчина и 14 женщин) с диагнозом “пателлофemorальный артроз”, не тренирующихся в течение последних 2-х месяцев, средний возраст которых составил $25,0 \pm 4,3$ лет.

Методика электромиостимуляции

Все испытуемые получали курс электростимуляции (ЭМС) четырехглавой мышцы бедра (ЧМБ) в течение 10 дней с перерывом в 2 дня в середине. ЭМС осуществлялась при положении пациента сидя на кресле изокINETического динамометра BioDex (США), с углом сгиба в коленном суставе 45° . Использовались токи Коца (длительность посылки 10 сек, пауза 50 сек, частота модуляции 50 Гц; длительность импульса трапецевидной формы 10 мс.; несущая частота 2500 Гц); воздействие проводилось с использованием аппарата Амплидин ЭСТ (РФ), режим ЭСТ, программа П-4. Электроды (размер 3×10 см) фиксировались на границе верхней и средней трети передней поверхности стимулируемого бедра (катод) и над коленной чашечкой в нижней

Таблица 1

Сравнительная характеристика временных и спектральных показателей variability сердечного ритма в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=37)			Контрольная группа (n=35)		
	1 день	5 день	10 день	1 день	5 день	10 день
SDNN, mc	259,7±18,6	250,3±19,1	284,1±20,4	197,0±16,1	189,7±17,2	208,3±18,4
RMSSD, mc	93,8±6,8	87,3±6,3	80,0±6,9	49,5±6,0	55,8±5,1	55,1±5,4
pNN50,%	32,7±2,9	35,5±2,7	29,6±2,8	15,4±1,8	18,6±1,9	18,5±1,5
SDNN, mc	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	3,6%>0,05	8,6%>0,05	11,9%>0,05	3,7%>0,05	5,4%>0,05	8,9%>0,05
RMSSD, mc	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	6,9%>0,05	14,7%>0,05	8,4%>0,05	11,3%>0,05	10,2%>0,05	1,3%>0,05
pNN50,%	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	7,9%>0,05	9,5%>0,05	16,6%<0,05	16,8%>0,05	16,8%>0,05	0,5%>0,05
	p10.-1к.		p50.-5к.		p100.-10к.	
SDNN, mc	24,1% <0,001		24,2% <0,05		26,7% <0,05	
RMSSD, mc	47,3% <0,001		36,1% <0,05		31,1% <0,05	
pNN50,%	52,9% <0,001		47,6% <0,001		37,5% <0,001	
HF, n.e.	26,6±3,4	26,9±3,0	29,8±2,5	20,4±3,5	19,7±4,2	19,2±4,8
LF, n.e.	48,8±4,2	53,3±3,5	56,0±3,6	39,8±5,4	38,9±5,3	38,4±5,5
LF/HF	1,8±0,6	2,0±0,5	1,9±0,6	2,0±1,1	2,0±1,2	1,9±1,0
HF, n.e.	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	1,2%>0,05	10,8%>0,05	9,7%>0,05	3,5%>0,05	5,9%>0,05	2,6%>0,05
LF, n.e.	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	8,5%>0,05	12,9%>0,05	4,8%>0,05	2,3%>0,05	3,5%>0,05	1,3%>0,05
LF/HF	p1-5	p1-10	p5-10	p1-5	p1-10	p5-10
	10%>0,05	5,3%>0,05	5,0%>0,05	0%>0,05	5,0%>0,05	5,0%>0,05
	p10.-1к.		p50.-5к.		p100.-10к.	
HF, n.e.	23,3% >0,05		26,8% >0,05		35,6% <0,05	
LF, n.e.	18,5% >0,05		27,1% <0,05		31,4% <0,05	
LF/HF	10,0% >0,05		0% >0,05		0% >0,05	

трети бедра (анод); ЭМС проводилась на субмаксимальном уровне тока, переносимом данным испытуемым, которая определялась до начала ЭМС. Установка для пациента во время ЭМС – напрягать ЧМБ (четырёхглавая мышца бедра) во время импульса стимуляции с поддержанием заданного уровня. Для осуществления удержания пациентом уровня напряжения мышцы использовался режим обратной биологической связи с применением аппаратно-компьютерного комплекса, состоящего из датчика объема, фиксируемого на середине бедра (наполнение воздухом до 45 мм рт.ст.), полиграфического устройства и компьютера с программным обеспечением Neocortex, позволяющим визуализировать показания датчика объема на мониторе в реальном режиме времени. При этом в начале процедуры ЭМС проводилась регистрация трех максимальных произвольных сокращений ЧМБ с последующими десятью стимуляциями электрическим током одновременно с максимальным произвольным сокращением мышцы. Стимулировалась у пациентов ЧМБ больной ноги, у спортсменов – менее сильная ЧМБ (уровень силовых возможно-

стей определялся при исходном изокинетическом тестировании).

В исследование не включали лиц: с количественными характеристиками частой наджелудочковой экстрасистолии; с желудочковой экстрасистолией выше 1 градации по В. Lown (1976); со сниженными временными и спектральными показателями variability сердечного ритма; с дисперсией интервала QT выше 40 мс; со сниженными показателями глобальной сократимости левого желудочка; с доплерографическими показателями рестриктивного трансмитрального кровотока.

Инструментальные критерии оценки эффективности. В динамике, по результатам суточного мониторинга электрокардиограммы, оценивали: количество наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), дисперсию интервала QT (как разницу между максимальным и минимальным ее значением в период суточной регистрации ЭКГ) – QTd (мс); временные и спектральные показатели variability сердечного ритма – BCP (SDNN, мс; PNN50,%; HF, n.e.; LF, n.e.; LF/HF); циркадный индекс (ЦИ), как соотношение среднесуточной ЧСС к средненочной.

Таблица 2

Коэффициент корреляции (r) по методу Пирсона отдельных электрокардиографических показателей у пациентов основной и контрольной групп*

	ЖЭ	QTd	SDNN	PNN50	HF	LF	LF/NF	ЦИ
Основная группа (n=37)								
СЭ	+0,97	+0,98	-0,71	+0,71	-0,73	-0,75	-0,68	-0,72
ЖЭ	0	+0,91	-0,47	+0,48	-0,49	-0,51	-0,44	-0,49
QTd	0	0	-0,69	+0,71	-0,73	-0,75	-0,68	-0,72
SDNN	0	0	0	-0,18	+0,19	+0,21	+0,14	+0,19
PNN50	0	0	0	0	-0,16	-0,23	-0,15	-0,20
HF	0	0	0	0	0	+0,24	+0,16	+0,21
LF	0	0	0	0	0	0	+0,18	+0,23
LF/NF	0	0	0	0	0	0	0	+0,16
Контрольная группа (n=35)								
СЭ	+0,82	+0,80	-0,44	-0,55	+0,45	+0,44	+0,44	-0,45
ЖЭ	0	+0,84	-0,48	-0,62	+0,49	+0,47	+0,48	-0,48
QTd	0	0	-0,47	-0,59	+0,48	+0,44	+0,47	-0,48
SDNN	0	0	0	+0,22	-0,10	-0,09	-0,10	+0,10
PNN50	0	0	0	0	-0,23	-0,08	-0,23	+0,22
HF	0	0	0	0	0	+0,09	+0,11	-0,12
LF	0	0	0	0	0	0	+0,09	-0,09
LF/NF	0	0	0	0	0	0	0	-0,11

Примечание: * — в таблице жирным шрифтом выделены показатели со средней (от 0,3 до 0,69) и сильной (от 0,7 до 1,0) корреляционной связью.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ “Биостатистика 4.03”. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные — в виде доли выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми показателями оценивали с использованием критерия Mann-Whitney (T). Статистическая достоверность считалась доказанной при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) отдельных инструментальных показателей оценивали по методу Пирсона [4].

Результаты и обсуждение

У пациентов с органическими поражениями сердечно-сосудистой системы измененные качественные и количественные показатели аритмического синдрома, ВСР, дисперсии интервала QT, циркадного индекса являются системным проявлением дисбаланса, обусловленного поражением отдельных органов и систем и, безусловно, служат в качестве критериев степени тяжести патологических процессов и прогностическими маркерами [1, 2]. В категории лиц, не имеющих органических заболеваний сердечно-сосудистой системы (практически здоровые люди, спортсмены) прослеживается обратная системно-органный связь, характеризующая влияние системного дисбаланса на отдельные органы [2, 9]. Таким образом, вегетативная дисрегуляция сердечно-сосудистых реакций как в рамках органических, так и функциональных измене-

ний, может быть и причиной, и следствием [10]. В изучаемой нами популяции непатологические исходные электрокардиографические показатели (при отсутствии клинических и инструментальных признаков коронарного и миокардиального поражения) оценивались, соответственно, как проявление системного вегетативного дисбаланса на сердечно-сосудистую систему. Проблема устранения вегетативного дисбаланса решается различными способами: медикаментозным и немедикаментозным воздействием на преобладающий симпатический или парасимпатический компонент вегетативной нервной системы; активацией продукции NO через локальное или системное воздействие на сердечно-сосудистую систему; опосредованным уменьшением продукции вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1); влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [11, 12]. Метод электромиостимуляции токами Коца до настоящего времени активно использовался у спортсменов на всех этапах подготовки [5]. В нашей работе этот метод использовался для оценки его воздействия на комплекс электрофизиологических показателей, характеризующих симпатическое и парасимпатическое взаимодействие [10].

Количество НЖЭ в основной и контрольной группах перед проведением ЭМС соответствовало количественным характеристикам редкой экстрасистолии и между группами достоверно не различалось (15,8%; $p > 0,05$). В основной группе к 5 дню проведения ЭМС количество НЖЭ достоверно уменьшилось на 35,0% ($p < 0,001$), а к 10 дню — на 62,0% ($p < 0,001$) от исходного уровня. В контрольной группе к 5-му дню проведения

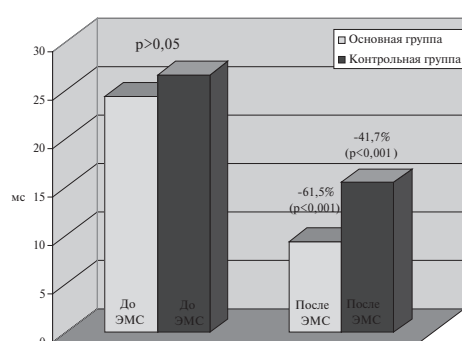


Рис. 1. Динамика количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в основной и контрольной группах.

ЭМС количество НЖЭ достоверно уменьшилось на 23,0% ($p < 0,05$), а к 10 дню — на 39,3% ($p < 0,001$) от исходного уровня. При сопоставлении количества НЖЭ после проведения ЭМС в основной и контрольной группах обращает на себя внимание достоверно меньшее их количество в основной группе — на 47,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной.

Исходные количественные показатели ЖЭ в основной и контрольных группах, также достоверно не различались (14,5%; $p > 0,05$). В основной группе к 5-му дню ЭМС количество ЖЭ уменьшилось недостоверно на 17,5% ($p > 0,05$), а к 10-му дню ЭМС отмечалось достоверное уменьшение ЖЭ на 38,8% ($p < 0,001$). В контрольной группе количество ЖЭ уже к 5-му дню ЭМС достоверно уменьшилось на 27,2% ($p < 0,05$), а к 10 дню ЭМС снижение количества ЖЭ составило 43,0% ($p < 0,001$) от исходного уровня. На протяжении всех контрольных точек исследования количество ЖЭ в основной и контрольной группах достоверно не различалось (рис. 1).

Исходные временные показатели variability сердечного ритма, характеризующие симпатический и парасимпатический компонент вегетативной нервной системы как в основной, так и в контрольной группе, значительно превышали референтные значения. При этом, показатели основной группы по симпатическому и парасимпатическому компоненту достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы соответственно на 24,1% ($p < 0,001$) и 52,9% ($p < 0,001$). Проведение ЭМС не привело к достоверному внутригрупповому и межгрупповому изменению временных показателей ВСР в контрольные точки исследования, за исключением достоверного увеличения парасимпатической составляющей основной группы на 16,6% ($p < 0,05$).

Исходные спектральные показатели ВСР, как и временные, в основной и контрольной группах, также значительно превышали установленные референтные значения, но исходного межгруппового и динамического (на фоне проводимой ЭМС) достоверного различия отмечено не было. Только недостоверное нарастание от одной контрольной точки исследования к другой

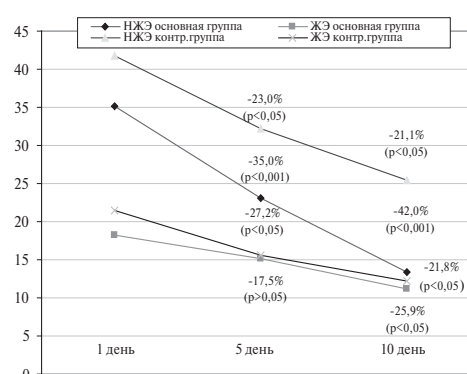


Рис. 2. Динамика дисперсии интервала QT в основной и контрольной группах.

привело к достоверному преобладанию высокого и низкого спектра в основной группе соответственно на 35,6% ($p < 0,05$) и 31,4% ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной, к конечной точке исследования. По критерию соотношения высокого и низкого спектра к окончанию ЭМС между группами достоверного различия не получено (табл. 1).

Исходное равнозначное снижение циркадного индекса в обеих группах было обусловлено преобладанием симпатического компонента вегетативной нервной системы в ночное время. Проведение ЭМС как в основной, так и в контрольной группах, привело к устранению дисбаланса день/ночь за счет увеличения влияния парасимпатического компонента в ночное время без достоверного различия этого показателя между группами к последней точке исследования.

Показатель дисперсии интервала QT до проведения ЭМС в обеих группах, находившийся в пределах непатологических значений, достоверно между группами не различался (8,3%; $p > 0,05$). В основной группе к 5-му дню ЭМС достоверное его уменьшение составило 52,5% ($p < 0,001$), а в контрольной — 29,3% ($p < 0,05$); к 10-му дню ЭМС уменьшение QTd составило в основной и контрольной группах соответственно 61,5% ($p < 0,001$) и 41,7% ($p < 0,001$). При этом, практически максимальное достоверно меньшее значение QTd было отмечено в основной группе, по сравнению с контрольной, на 38,3% ($p < 0,001$) уже к 5-му дню ЭМС (рис. 2).

Оценивая динамическую взаимосвязь отдельных изучаемых показателей, характеризующих различные аспекты вегетативного дисбаланса по корреляционному методу Пирсона, обращает на себя внимание наличие сильной и средней степени корреляции (прямой и обратной) только между отдельными показателями (с более сильной степенью корреляции в группе спортсменов) — таких, как наджелудочковые, желудочковые экстрасистолы, дисперсия интервала QT, циркадный индекс, временные и спектральные показатели ВСР (по отдельности). Корреляционная взаимосвязь между временными и спектральными показателями ВСР как в основной, так и контрольной группах, была слабой, что, по-видимому, определяется отображени-

ем ими различных аспектов вегетативного дисбаланса (табл. 2).

Выводы

1. На фоне проведения ЭМС в основной и контрольных группах получено достоверное уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (в рамках исходных непатологических значений) с большим достоверным уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол в основной группе к окончанию ЭМС.
2. При сопоставлении исходных временных показателей ВСР отмечено достоверное их преобладание в основной группе. На фоне проведения ЭМС степень достоверного различия временных показателей ВСР основной и контрольной групп уменьшилась за счет более выраженной динамики парасимпатического компонента вегетативной нервной системы.
3. При отсутствии исходного различия спектральных показателей ВСР в исследуемых группах отмечено

достоверное равномерное увеличение показателей высокого и низкого спектра на фоне ЭМС в основной группе.

4. Исходное снижение показателей ЦИ в обеих группах было сопряжено с преобладанием парасимпатического компонента вегетативной нервной системы в ночное время, и на фоне проведения ЭМС отмечалось устранение вегетативного дисбаланса день/ночь за счет активизации симпатического компонента в ночное время в большей степени в основной группе.
5. При оценке динамической взаимозависимости отдельных изучаемых показателей выявлена сильная и умеренная корреляция между нарушениями ритма сердца, дисперсией интервала QT, временной и спектральной вариабельностью сердечного ритма в обеих группах с некоторым преобладанием в основной. При этом, убедительной динамической взаимозависимости временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма не отмечено.

Литература

1. Антипова О.С. Взаимосвязь вегетативной регуляции с уровнем тревожности и депрессии, характером коммуникативных поведенческих реакций и механизмами психологической защиты больных бронхиальной астмой // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. 2004, №6. С.16-19.
2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004, №1. С.54-64.
3. Захарова Н.Ю., Михайлов В.П. Физиологические особенности вариабельности ритма сердца в разных возрастных группах // Вестник аритмологии. 2004 (36). С. 23-26.
4. Колемаев В.А., Староверов О.В., Турундаевский В.Б. Теория вероятностей и математическая статистика // Москва, 1991. С. 317-320.
5. Коц Я.М. Электростимуляция. Тренировка и восстановление мышечного аппарата, лечение травм у спортсменов: Методические разработки по применению аппарата "Стимул-1" / ГЦИФК. — Москва, 1980. С.29.
6. Коц Я.М. Физиология мышечной деятельности: Учебник для институтов физической культуры // Москва, ФиС. 1982. С. 353-360.
7. Макаров Л.М. Особенности динамики и изменения интервала Q-T при холтеровском мониторинге // Кардиология. 2002, №1. С. 98-102.
8. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология. 2001, №4. С.83-86.
9. Рагозин А.Н. Информативность спектральных показателей вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. 2001, №21 С. 37-40.
10. Фролов А.В. Вариабельность и устойчивость — важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы // Клиническая информатика и телемедицина. 2005, №1. С. 32-36.
11. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2004, 5, 261 —270.
12. Grunovas A., Silinskas V. et al. Peripheral and systemic circulation after local dynamic exercise and recovery using passive foot movement and electrostimulation // J. Sports Med. Phys. Fitness. — 2007. — 47(3). — P. 335-343.
13. Hettinga D.M., Andrews B.J. The feasibility of functional electrical stimulation indoor rowing for high-energy training and sport // Neuromodulation. — 2007. — V. 10. — № 3. — P. 291-297.
14. Leijnse J., Carter S., Gupta A., McCabe S. Anatomic basis for individuated surface EMG and homogeneous electrostimulation with neuroprosthesis of the extensor digitorum communis // J. Neurophysiol. — 2008. 100 (1). P. 64-75.
15. Saltin B., Helge J.W. Metabolic capacity of skeletal muscles and health. UgeskrLaeger 2000; 162:59-64.

Abstract

In 72 patients (32 athletes at recovering stage of training and 35 patients with patello-femoral arthrosis), femoral quadriceps muscle was stimulated (Kotz current), to assess the effects on electrocardiographic parameters of vegetative disbalance. After 10 electro-stimulation procedures, there was a significant decrease in the number of supraventricular and ventricular extrasystoles, a reduction in QT interval dispersion (within the range of baseline and dynamic normal values), and an increase in circadian index. No significant change in time and spectral parameters of heart rate variability was observed; however, there was a tendency towards a greater reduction in vegetative disbalance among athletes.

Key words: Athletes, patello-femoral arthrosis, electromyostimulation, supraventricular and ventricular extrasystoles, time and spectral parameters of heart rate variability, vegetative disbalance.

Поступила 29/09 — 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: kuwert@yandex.ru

Тел.: 8-905-717-62-47

[Хайретдинова Г.А. — н.с. лаборатории тестирования физической подготовленности, Федулаев Ю.Н. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Андреева О.Н. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Арьков В.В. к.м.н., заведующий лабораторией лаборатории тестирования физической подготовленности].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хаишева Л.А. *, Шлык С.В., Глова С.Е., Быковская Т.Ю., Гончарова О.Н.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования: изучить жесткость и эластичность сосудистой стенки, особенности микроциркуляторной гемодинамики у пациентов с АГ, действие милдроната.

Материал и методы. Обследовано 99 пациентов с АГ I-II степени ($63,2 \pm 2,6$ года). Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии — система “Поли-Спектр”, ООО “Нейро-Софт”. МЦР исследовали доплерографом ультразвуковым компьютеризированным для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К). После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы: группа 1 получала Рениприл в дозе 10 мг/сут (эналаприл, ОАО Фармстандарт), а также Милдронат по 0,25 г 2 раза в сутки; группа 2 — только Рениприл в дозе 10 мг/сут.

Результаты. В результате проводимого лечения к 12 неделе терапии удалось достоверно снизить уровень АД. При добавлении к гипотензивной терапии Милдроната получено достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока после проведения окклюзионной пробы и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения; 66% пациентов имели прирост скорости кровотока после проведения пробы более 20%.

Заключение. Добавление милдроната к стандартной гипотензивной терапии иАПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистые нарушения, кардиопротекция, Милдронат.

В последнее десятилетие вопросам достижения целевого уровня артериального давления (АД) уделяется много внимания. Артериальная гипертензия (АГ) являясь одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф наряду с нарушенной функцией эндотелия (ЭД), в последние 15 лет рассматривается как начальное звено развития “сердечно-сосудистого континуума” [1]. Структура построения сердечно-сосудистого континуума, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. [2], на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с современными международными и национальными рекомендациями по артериальной гипертензии (АГ) (ЕОК/ЕОАГ, 2007, ВНОК, 2008), величина общего сердечно — сосудистого риска, которая определяется как интегральная функция всех известных факторов риска (ФР), определяет сроки начала медикаментозной антигипертензивной терапии и целевой уровень АД. Важнейшая роль в стратификации риска принадлежит выявлению субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) [3].

Впервые в рекомендациях 2007/2008 г.г. появилась оценка ригидности аорты по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с целью выявления субклинического ПОМ. Гемодинамическое влияние арте-

риального давления (АД) на сосудистую стенку в сочетании с нарушением функции эндотелия [4] и реологических свойств крови, приводят к ремоделированию разных отделов сердечно — сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла (МКЦР) [5].

Метаболический корректор Милдронат начал применяться в медицине более 30 лет назад, однако по настоящее время расширяет спектр своих показаний. [5]. Милдронат (Триметилгидразиния пропионат), является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина, применение препарата приводит к увеличению гамма-бутиробетаина, что в конечном итоге способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) и, следовательно, может приводить к улучшению функции эндотелия, а одновременное уменьшение карнитина ведет к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий [6].

Целью нашей работы явилось изучение жесткости и эластичности сосудистой стенки, особенностей микроциркуляторной гемодинамики у пациентов с АГ, а также оценка возможности влияния терапии Милдронатом на выявленные нарушения.

Материал и методы

В нашем открытом, нерандомизированном одноцентровом исследовании участвовало 99 пациентов с АГ I-II степени, средний возраст которых составил $63,2 \pm 2,6$ года, длительность заболевания — в среднем



Рис. 1. Дизайн исследования.

9,2±7,2 года. Критериями исключения больных из исследования были следующие: острые заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта; наличие симптоматической АГ; нарушения функции почек — клиренс креатинина менее 60 мл/мин; нарушение функции печени — АСТ, АЛТ в 2 раза выше нормы; инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования. Оценивали исходную тяжесть АГ и соответствие критериям включения и исключения из исследования, за 14 дней до включения пациенты проходили отмывочный период — им отменяли предшествующую антигипертензивную терапию.

В диагностике поражения сосудов использовали величину скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями.

Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии, по данным Людвига (Ludwig, 1936). Существуют следующие возрастные нормы СРПВ:

по сосудам эластического типа (Сэ, м/с): 14 — 30 лет — 5,7; 31-50 лет — 6,6; 51-70 лет — 8,5; 71 и старше — 9,8;

по сосудам мышечного типа (См, м/с): 14 — 20 лет — 6,1; 21 — 30 лет — 6,8; 31-40 лет — 7,1; 41-50 лет — 7,4; 51 и старше — 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно — сосудистой системы “Поли-Спектр” — ООО “Нейро-Софт”, г. Иваново. СРПВ оценивали по следующим параметрам: СПВ по артериям мышечного типа (См) [м/с]; СПВ по артериям эластического типа (Сэ) [м/с]; Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [8].

Микроциркуляторное русло (МЦР) изучали с помощью доплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К), ООО СП “Минимакс”, г. Санкт-Петербург. Оценивали: линейные скорости кровотока: V_{as} — максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости; V_{am} — средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости; V_{akd} — конечная диастолическая скорость по кривой огибающей средней скорости. Объемные скорости кровотока (мл/мин): Q_{as} — систолическая объемная скорость по кривой средней скорости (показатель тканевой перфузии); По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии (датчик 25 МГц) скорость кровотока у здоровых людей в различных областях кожи колеблется от 2,3 до 4,9 мм/с, [8, 9].

Для оценки NO — зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу. Реактивная гиперемия при проведении данной пробы связана с увеличением образования в эндотелии оксида азота. Пробу проводили следующим образом: на плечо накладывали манжету манометра, в которой нагнетали давление до момента исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата (компрессия плечевой артерии). Компрессия проводилась в течение 3 минут, затем производилась быстрая декомпрессия сосуда.

Запись доплерограммы выполнялась на 30-й сек., 1-й минуте после декомпрессии, в дальнейшем — каждую минуту после проведения процедуры, в общей сложности, десятикратно (4-я, 5-я минуты и т. д.). Определялись объемная и линейная скорости кровотока. Реакцию оценивали следующим образом:

1. адекватная (повышение линейных показателей кровотока на 20% от исходного).
2. неадекватная:
 - а. недостаточная
 - б. гиперреактивная
3. парадоксальная (вазоконстрикция)

Вышеперечисленные исследования проводились в начале лечения (0 нед) и в конце исследования через 12 недель (рис 1). После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы: группа 1 в качестве гипотензивной терапии получала Рениприл в дозе 10 мг/сут (эналаприл, ОАО Фармстандарт), а также Милдронат по 0,25 г 2 раза в сутки; группа 2 — только Рениприл в дозе 10 мг/сут. Эффективность гипотензивной терапии оценивали каждые 4 недели, при недостижении целевых цифр АД на втором визите добавлялся диуретик гидрохлортиазид 12,5 мг (ГХТ) и пациенты получали фиксированную комбинацию Рениприл ГТ (эналаприл 10 мг+ ГХТ 12,5 мг), при

необходимости на 8 неделе добавлялся амлодипин в дозе 5 мг/сут (рис.1).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа “Statistica. 6” (Statsoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t – критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей – по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона – χ^2 .

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты были старше 50 лет, из них было 54 женщины (54,5% обследованных) и 45 мужчин (45,5% обследованных): ни одна из женщин не находилась в периоде пре- и менопаузы, все пациентки пребывали в состоянии постменопаузы, в связи с этим гендерные особенности в нашем исследовании не учитывались и не определялись. До начала гипотензивной терапии нами было изучено влияние длительности заболевания на показатели микроциркуляторного русла.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (длительность АГ до 10 лет) – 42 пациента, страдали АГ $4,91 \pm 3,65$ лет, II группа (АГ более 10 лет) – 57 пациентов, имели в анамнезе АГ $8,93 \pm 7,0$ лет ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, средним цифрам систолического ($177,17 \pm 17,86$ и $177,5 \pm 24,16$ мм рт.ст.) и диастолического артериального давления ($99,56 \pm 11,97$ и $106,66 \pm 19,69$ мм рт.ст. – для первой и второй группы соответственно).

Линейные скорости кровотока между группами исходно были сопоставимы – как максимальная систолическая, так и конечная диастолическая, однако группы исходно (до проведения пробы) различались между собой по средней линейной скорости кровотока, данный показатель был достоверно выше у пациентов, длительно страдающих АГ, что, вероятно, можно объяснить уже произошедшими изменениями в сосудистой стенке, которые привели к увеличению жесткости сосуда, а, следовательно, и средней линейной скорости кровотока, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения на большем количестве исследований. Нами выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между длительностью АГ и V_m ($r = 0,82$, $p < 0,05$).

Таблица 1
Динамика показателей микроциркуляторного русла и СРПВ у больных АГ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	1 группа АГ до 10 лет (n=42)	2 группа АГ более 10 лет (n=57)
V_{as} , см/с	$16,48 \pm 2,31$	$15,99 \pm 2,47$
V_{as} , см/с, 3 мин	$16,19 \pm 1,98$	$15,62 \pm 2,41$
V_m , см/с	$2,73 \pm 0,04$	$3,02 \pm 0,03^*$
V_m , см/с, 3 мин	$2,9 \pm 0,03^{\wedge}$	$2,81 \pm 0,02^{\wedge}$
V_d , см/с	$1,41 \pm 0,01$	$1,57 \pm 0,01^{\wedge}$
V_d , см/с, 3 мин	$1,42 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,01^{\wedge}$
Q_{as} , мл/с/см ³ , исход	$0,29 \pm 0,012$	$0,27 \pm 0,011$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 1 мин	$0,26 \pm 0,011$	$0,27 \pm 0,013$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 3 мин	$0,36 \pm 0,010^{\wedge}$	$0,49 \pm 0,012^*$
Q_{as} , мл/с/см ³ , 5 мин	$0,28 \pm 0,011$	$0,32 \pm 0,010^{\wedge}$
СРПВ Сэ, м\с	$11,29 \pm 0,84^*$	$13,12 \pm 0,65^*$
СРПВ См, м\с	$8,2 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,5$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между значениями соответствующих показателей между группами; $\wedge p < 0,05$ – достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы

Резервные возможности микроциркуляторного русла, которые характеризует прирост линейной скорости кровотока после постокклюзионной пробы (данный прирост должен составить не менее 20% от исходных величин), сохранены только среди пациентов, имеющих длительность АГ менее 10 лет. Среди больных с длительностью АГ более 10 лет, наоборот, отмечалось достоверное снижение данного показателя.

Увеличение объемной скорости кровотока происходило уже на первой минуте пробы, максимальный ответ наблюдался в обеих группах на 3 минуте – именно это увеличение является амплитудой реакции, затем в норме должно наблюдаться снижение Q_{as} к 5 – 7 минуте достоверно не отличающееся от исходного уровня, что и произошло среди пациентов 1-й группы, а у больных, имеющих длительный стаж АГ, достижения фоновых значений объемной скорости кровотока не наблюдалось и превышало их на 10-15%. Усиление дилататорного ответа МЦР обусловлено нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее – эндотелий-зависимой вазодилатации.

Мы полагаем, что микроциркуляторное русло является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в микроциркуляторном русле отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров.

Повышенная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – маркер повреждения сосудистой стенки у больных АГ [3]. В результате

Таблица 2

Динамика показателей АД и биохимических анализов при комбинированной терапии Рениприлом и Милдронатом и рениприлом в качестве препарата первой линии терапии

Показатель	Рениприл + Милдронат (n=50)		Рениприл (n=49)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт ст	152,4±3,8	130,2±2,8*	150,7±2,9	133,1±2,6*
ДАД, мм рт ст	97,6±2,9	84,2±2,3*	96,7±3,6	85,7±2,9*
Глюкоза, ммоль/л	5,34±0,21	5,38±0,31	5,43±0,24	5,39±0,27
ОХС, ммоль/л	5,29±0,29	5,21±0,23	5,49±0,27	5,37±0,21
СРПВ Сэ, м/с	13,12±0,73	11,28±0,89	12,39±0,73	11,45±0,71
СРПВ См, м/с	8,4±0,7	8,3±0,6	8,5±0,2	8,2±0,4
Vm, см/с	2,83±0,05	2,79±0,04	2,92±0,04	2,84±0,04
Vm, см/с, 3 мин	2,91±0,04	3,21±0,03^	2,98±0,05	2,96±0,03
Qas, мл/с/см ³ , исход	0,29±0,012	0,27±0,010	0,27 ±0,011	0,24±0,010
Qas, мл/с/см ³ , 3 мин	0,32±0,010	0,33±0,011	0,31±0,012	0,30±0,011

Примечание: *p<0,05 — достоверность различий между значениями соответствующих показателей между группами; ^p<0,05 — достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы.

исследования СРПВ отмечено, что у 64 пациентов (64,6% обследованных) имеются нарушения СРПВ по сосудам эластического типа — Сэ — в виде повышения данного показателя, указывающего на увеличение жесткости сосудистой стенки. В целом по группе СРПВ по Сэ составила 12,3±0,7 м/с и была достоверно выше среди пациентов, имеющих АГ более 10 лет (табл. 1). СРПВ по сосудам мышечного типа имеет тенденцию к увеличению данного показателя в среднем по группе 8,3±0,6 м/с.

Изменение жесткости сосудистой стенки — это уже перестройка стенки сосуда вследствие длительного поддержания активного мышечного тонуса, начальным же механизмом, запускающим данный патологический процесс, является дисфункция эндотелия — главная отправная точка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [12]. При проведении корреляционных взаимосвязей выявлена достоверная связь слабой силы между СРПВ в сосудах эластического типа и средней линейной скоростью кровотока = 0,28, также получена связь слабой силы между систолическим АД и Vam = 0,3 (p<0,05), связь средней силы — между систолическим АД и СРПВ в сосудах эластического типа = 0,51 (p<0,05).

Учитывая дизайн исследования после отмычного периода и обследования все пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы между собой по основным клиническим показателям. (табл. 2).

При оценке гипотензивного эффекта терапии через 4 недели в 1-й группе пациентов (50 человек), получавших Рениприл и Милдронат, удалось достичь целевых значений АД у 32 человека — 64%, 28 пациентам к проводимой терапии понадобилось добавление ГХТ в дозе 12, 5 мг/сут, что позволило добиться результата еще у 12 человек, а на 8 неделе

терапии присоединение к гипотензивной терапии амлодипина произошло только у 7 пациентов, к 12-й неделе достичь целевых значений АД удалось у 100% пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы (49 человек) при применении одного Рениприла удалось достичь целевых значений АД у 45% пациентов (22 человек). При переходе на Рениприл + ГТ нормализовать АД к 8-й неделе удалось у 79,5% пациентов. Не достигшим целевых значений АД на 8-й неделе терапии был добавлен амлодипин и к концу исследования лишь 6 пациентам (12,2%) данной группы не удалось достичь целевых значений АД. Таким образом, к концу терапии удалось достичь целевых показателей АД у 100% пациентов 1-й группы (базовая терапия препаратами Рениприл и Милдронат) и у 88% пациентов 2-й группы (базовая терапия препаратом Рениприл), проводимая гипотензивная терапия хорошо переносилась и не потребовала отмены или смены препарата (рис.2).

Динамика показателей АД представлена в табл.2. В результате проводимого лечения к 12 -й неделе терапии удалось достоверно снизить как уровень систолического АД (САД), так и уровень диастолического АД (ДАД) среди пациентов обеих групп, достоверных различий в показателях АД к концу терапии между группами не получено. При изучении метаболической безопасности к 12-й неделе отличий между 1-й и 2-й группами не получено. Необходимо также отметить, что при оценке общего сердечно-сосудистого риска пациенты в подавляющем большинстве имели средний риск, что позволило начать терапию с одного гипотензивного препарата.

Количество пациентов, достигших целевых значений АД, между группами достоверно не различалось на всех этапах исследования, однако в 1-й группе, при добавлении Милдроната к иАПФ, мы наблюда-

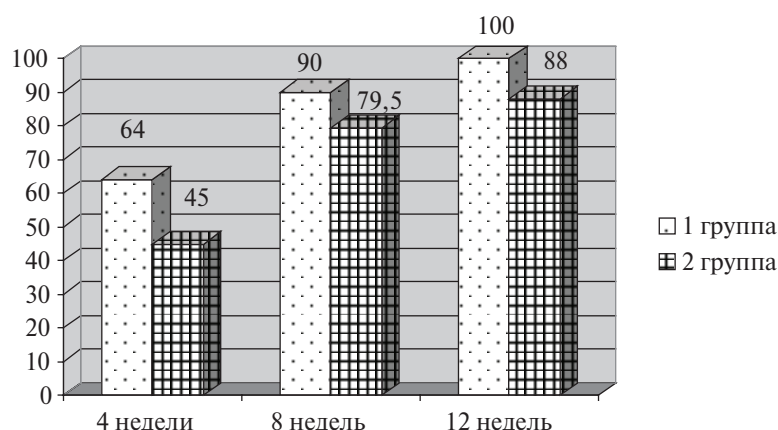


Рис. 2. Процент пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии.

дали тенденцию к увеличению количества пациентов, у которых нормализовалось АД (рис. 2).

До начала терапии средняя линейная скорость кровотока и объемная скорость кровотока были сопоставимы между группами. После проведения окклюзионной пробы только у 38 пациентов (38,4%) наблюдалась нормальная реакция МЦР, т. е. прирост линейной скорости кровотока более чем на 20%, в среднем же увеличение линейной скорости кровотока было недостоверным по сравнению с исходными значениями. Объемная скорость кровотока в ответ на окклюзию реагировала достоверным увеличением показателей на 3 мин и не различалась между группами.

Через 12 недель у пациентов 1 группы было получено достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока после проведения окклюзионной пробы и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения: 66% пациентов (33 человека) имели прирост скорости кровотока после проведения пробы более 20%. Все наши пациенты в качестве базисной гипотензивной терапии получали иАПФ — первый класс препаратов, который доказал свою эффективность в коррекции нарушений эндотелиальной дисфункции [13,14,15]. Однако среди пациентов 2-й группы прирост кровотока также наблюдался, но был недостоверен. Следовательно, можно предположить, что эффект улучшения МЦ кровотока опосредуется не только иАПФ, но и корректором метаболизма Милдронатом. Терапия Милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO. Вероятно, именно добавление Милдроната к иАПФ позволило получить незначительное улучшение микроциркуляторного кровотока за столь короткий срок [16]. Поскольку даже в эталонном исследовании TREND, в котором на фоне применения иАПФ отмечалось значимое улучшение функции эндотелия сосудов по данным ангиографии с внутриаириальным введением ацетилхолина, период наблюдения составил 6 месяцев [17].

Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейrogормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и, таким образом, способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки [18].

В течение 12 недель терапии не произошло никаких изменений в СРПВ по сосудам мышечного и эластического типа (табл.2). В результате длительного течения АГ в сосудистой стенке пациентов происходят структурные изменения, нормализация которых требует многомесячного, а скорее, даже многолетнего приема препарата. Это не позволило нам в 3-х месячный срок нормализовать данный показатель, однако при рациональном выборе антигипертензивной терапии следует учитывать наличие у препаратов различных групп специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. В первую очередь это относится к их способности в различной степени влиять на функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки.

Выводы

1. Пациенты с АГ имеют нарушения микроциркуляторного русла и СРПВ, при увеличении продолжительности АГ линейные показатели скорости кровотока статистически значимо увеличиваются, напрямую коррелируя с длительностью заболевания.
2. Между изменениями в МЦР и СРПВ по сосудам эластического типа имеются корреляционные взаимосвязи, которые указывают на общность процессов.
3. Добавление Милдроната к стандартной гипотензивной терапии иАПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений.

Литература

1. Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003–2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации”. М. 2005 – 144 с.
2. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. // Am Heart J. 1991 Apr; 121(4 Pt 1):1244–63.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Проект Российских рекомендаций // Приложение к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” – 2008. – № 4.
4. Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. // Circulation 2002; 105: 546–9.
5. Флоря В.Г., Беленков Ю.Н. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 1996; 12: 72–77.
6. Окуневич И.В., Рыженков В.Е. Антисклеротическое действие милдроната в эксперименте // Патологическая фармакология и экспериментальная терапия. – 2002, №2. – с.24–27.
7. Кальвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: Изд-во ПАО “Гриндекс”, 2001. – 39 с.
8. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных с артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2008. – № 1 – с.76–80.
9. Кочкина М.С., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и её клиническое значение // Кардиология, 2005; 1: 63–71.
10. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004. – 131 с.
11. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. 4-е международное издание – СПб: Издательство “Питер”, 2000. – 256с. (Серия “Физиология”).
12. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. // Hypertension. 1995; 26(3):P485–490.
13. Creager MA, Roddy MA. Effects of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. // Hypertension 1994; 24: 499–505.
14. Ulfendahl H.R., Aurell M. Renin Angiotensin/ Portland Press/ London. 1998 p.305.
15. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума / Под ред. Мартынова А.И. – М.: Издательский дом “Русский врач”, 2007. – 48 с.
16. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. – № 3. – С.10–14.
17. Mancini GBJ, Henry GC, Macayac et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. // Circulation 1996; 94: 258–65.
18. Dzau VJ., Gibbon GN. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. // Hypertension. 1991; 18 (suppl III): 115–121.

Abstract

Aim: To study vascular stiffness and elasticity, microcirculation (MC) parameters, and mildronate effects in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 99 patients with Stage I-II AH (mean age 63,2±2,6 years). Pulse wave velocity was assessed by volume sphygmography (Poly-Spectre system, Neuro-Soft). MC parameters were assessed with a computerised Doppler ultrasound device (Minimax-Doppler-K). After a wash-out period, the participants were randomised into 2 groups. Group I received enalapril (Renipril, Pharmstandard; 10 mg/d) and mildronate (0,25 g twice a day). Group II was administered Renipril (10 mg/d) only.

Results. After 12 weeks of the treatment, blood pressure (BP) levels were significantly reduced. In Group I, a significant increase in mean linear blood flow velocity after occlusion test, as well as in volume blood flow velocity, was observed, compared to the baseline. In 66% of the patients, blood flow velocity after occlusion test was increased by at least 20%.

Conclusion. Adding mildronate to the standard antihypertensive therapy with ACE inhibitors facilitates faster normalisation of vascular function.

Key words: Arterial hypertension, vascular disturbances, cardioprotection.

Поступила 08/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: 8 8632 33 61 09
Тел.: katelnitskay@mail.ru

[Хаишева Л.А. (*контактное лицо) – к.м.н. асс.кафедры внутренних болезней, Шлык С.В. – д.м.н. проф. зав.кафедрой внутренних болезней, Глова С.Е. – к.м.н. асс. кафедры внутренних болезней, Быковская Т.Ю. – к.м.н. асс. кафедры организации здравоохранения, Гончарова О.Н. – соискатель кафедры внутренних болезней].

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Jiunn-Ren Wu^{a,b}, Shu-Fen Liou^c, Shin-Wha Lin^d, Chee-Yin Chai^e, Zen-Kong Dai^a, Jyh-Chong Liang^f, Ing-Jun Chen^d, Jwu-Lai Yeh^d

^a Division of Pediatric Pulmonology and Cardiology, Department of Pediatrics, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ^b Department of Clinical Laboratory, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ^c Department of Pharmacy, Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan, Taiwan; ^d Department and Graduate Institute of Pharmacology, College of Medicine, Kaohsiung Medical University; ^e Departments of Pathology, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; ^f Department of Holistic Wellness, Chin Min Institute of Technology, Miaoli County, Taiwan

Резюме

Блокатор кальциевых каналов лерканидипин в настоящее время используется для лечения эссенциальной гипертензии и стенокардии. Целью данного исследования было уточнение антипролиферативного эффекта лерканидипина, а также изучение действия этого препарата на молекулярном уровне. Лабораторные методы (*in vitro*) и модель баллонного повреждения сонной артерии у крыс были использованы для изучения эффекта лерканидипина на пролиферацию гладких миоцитов сосудов (ГМЦС). Лерканидипин дозозависимо подавлял пролиферацию и миграцию ГМЦС при обработке культуры ГМЦС 10% фетальной сывороткой быка (*fetal bovine serum*, FBS) и сывороткой быка, содержащей тромбоцитарный фактор роста (*platelet-derived growth factor*, PDGF) в концентрации 20 нг/мл. Стимулируемая FBS и PDGF-BB внутриклеточная активация Ras, MEK1/2, ERK1/2, ядерного антигена пролиферирующих клеток (*proliferative cell nuclear antigen*, PCNA) и Akt достоверно подавлялась лерканидипином. В то же время лерканидипин не влиял на индуцируемое FBS и PDGF-BB фосфорилирование STAT3. Лерканидипин также подавлял фосфорилирование β -цепи PDGF-рецептора и образование активных форм кислорода (*reactive oxygen species*, ROS), вызываемое PDGF-BB. Лерканидипин блокировал индуцируемый FBS переход от G0/G1 к S-фазе клеточного цикла в синхронизированных клетках. *In vivo*, через 14 дней после баллонного повреждения, терапия лерканидипином в дозе 3 и 10 мг/кг приводила к достоверному уменьшению отношения неоинтима/медия. Подавление образования неоинтимы под действием лерканидипина было обусловлено влиянием препарата на фосфорилирование ERK1/2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лерканидипин способен подавлять пролиферацию ГМЦС за счет ингибирования клеточных ROS, Ras-MEK1/2-ERK1/2 и PI3K-Akt. Эти данные могут иметь важное клиническое значение для профилактики рестеноза у человека.

Ключевые слова: лерканидипин, гладкие миоциты сосудов, тромбоцитарный фактор роста, MAP-киназа, активные формы кислорода.

1. Введение

При выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) развивается повреждение эндокардиального и миокардиального слоев коронарной артерии, что приводит к утрате антитромбогенных свойств неповрежденных гладких миоцитов сосудов. Повреждение коронарных артерий и последующая пролиферация интимы могут запустить каскад реакций, включающих активацию тромбоцитов, образование тромбина и высвобождение митогенов, что в конечном итоге приводит к гиперплазии неоинтимы [1]. По данным множества исследований с использованием экспериментальных моделей атеросклероза, а также клинических испытаний, дигидропиридиновые антагонисты кальция обладают антиатеросклеротическим действием [2–5]. Несмотря на то, что точные механизмы этого антиатерогенного действия остаются недостаточно изученными, они могут включать протекцию эндотелия,

подавление пролиферации гладких миоцитов и анти-тромбоцитарные эффекты.

Тромбоцитарный фактор роста (*platelet-derived growth factor*, PDGF), высвобождаемый из тромбоцитов после их адгезии к поверхности поврежденного сосуда, может быть основным стимулом для процессов миграции и пролиферации гладких миоцитов [6]. PDGF стимулирует активацию p42/44 митоген-активируемой протеинкиназы (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) и регулируемой внеклеточными сигналами киназы 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase* 1/2, ERK1/2), а также экспрессию фактора транскрипции в культуре гладких миоцитов сосудов (ГМЦС). ERK1/2 являются серин/треонин киназами, активируемыми под действием различных компонентов процессов клеточной пролиферации и дифференциации [4,7]. Имеются сообщения о том, что ERK1/2 активируются в стенке артерий после баллонного повреждения у животных, в различных

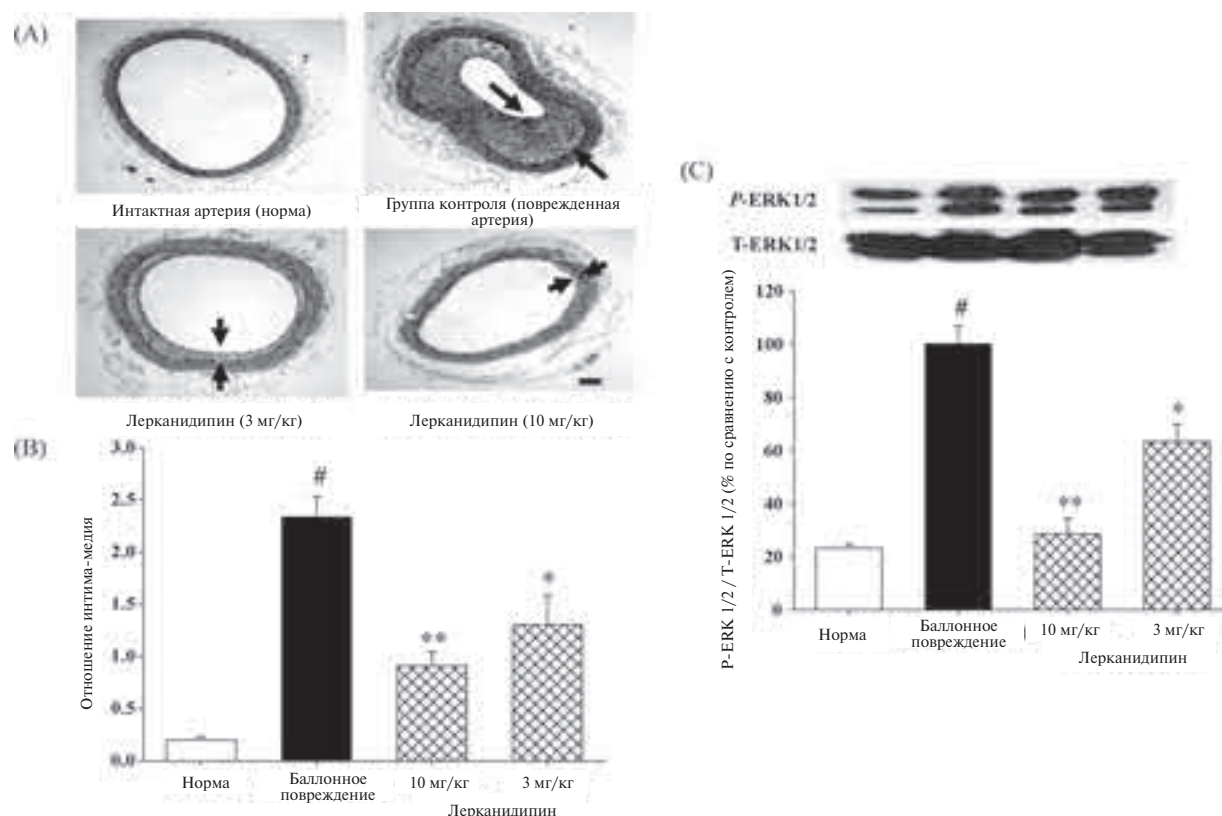


Рис. 1. (А) Типичный участок сонной артерии крыс из групп лерканидипина и контроля после баллонного повреждения. (В) На гистограмме показан эффект перорального приема лерканидипина на отношение неоинтима-медия через 2 недели после баллонного повреждения. (С) Эффект лерканидипина на фосфорилирование ERK1/2 в сонной артерии крысы, оцененный с помощью Вестерн-блота. Результаты представлены в виде средних величин $\pm$ стандартных ошибок средних величин (СОС) ($n=8$ для каждой группы). [#] $P<0,01$ по сравнению с нормой; ^{*} $P<0,05$, ^{**} $P<0,01$ по сравнению с группой контроля. Стрелки указывают на участки формирования неоинтимы. Горизонтальная линия на рисунке (А) соответствует 100 мкм.

экспериментальных моделях [4,7,8]. Эти данные позволяют предположить, что MAPK играет роль связующего звена между повреждением артерий и пролиферацией ГМЦС при атеросклерозе, и, таким образом, вызываемая PDGF активация ERK1/2 может участвовать в патогенезе атеросклероза.

Лерканидипин является дигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов L-типа, который, согласно данным исследований *in vivo* и *in vitro*, блокирует кальциевые каналы L-типа и обладает выраженной сосудистой селективностью [9]. Лерканидипин характеризуется медленным началом и выраженной продолжительностью антигипертензивного действия, а также антиоксидантной активностью [10,11]. В клинической практике этот блокатор кальциевых каналов назначается для лечения эссенциальной гипертензии и стенокардии [10,12]. Недавно выполненные исследования показали, что лерканидипин подавляет пролиферацию ГМЦС *in vitro* [2,3]. В то же время, молекулярные механизмы подавления пролиферации ГМЦС остаются недостаточно изученными. Механизм Ras-ERK1/2 может участвовать в регуляции клеточной пролиферации и миграции [4,7,8]. Таким образом, целью данного исследования было уточнить, опосредует ли механизм Ras/MEK/

ERK подавление пролиферации ГМЦС под действием лерканидипина.

2. Материал и методы

2.1. Материал

Лерканидипин был предоставлен компанией Recordati (Милан, Италия). Перечисленные ниже материалы были приобретены у соответствующих компаний: модифицированная по методу Dulbecco среда Eagle (Dulbecco modified Eagle medium, DMEM) и фетальная сыворотка быка (fetal bovine serum, FBS) — у компании GIBCO BRL Life Technologies (Grand Island, Нью-Йорк, США); Fura-2/AM, PD98059, PDGF-BB, манумидин А, N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine, NAC), антитела к β -актину гладких миоцитов и пропиридиум йодид — у компании Sigma Chemical (St. Louis, Миссури, США); 2',7'-дихлородигидрофлюоросцеин диацетат (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA) — у компании Molecular Probes (Eugene, Орегон); антитела к p42/p44 MAPK, фосфорилированной p42/p44 MAPK, PDGF-R β , фосфорилированному PDGF-R β и ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferative cell nuclear antigen, PCNA) — у компании Upstate Biotechnology (Lake Placid, Нью-Йорк, США); анти-

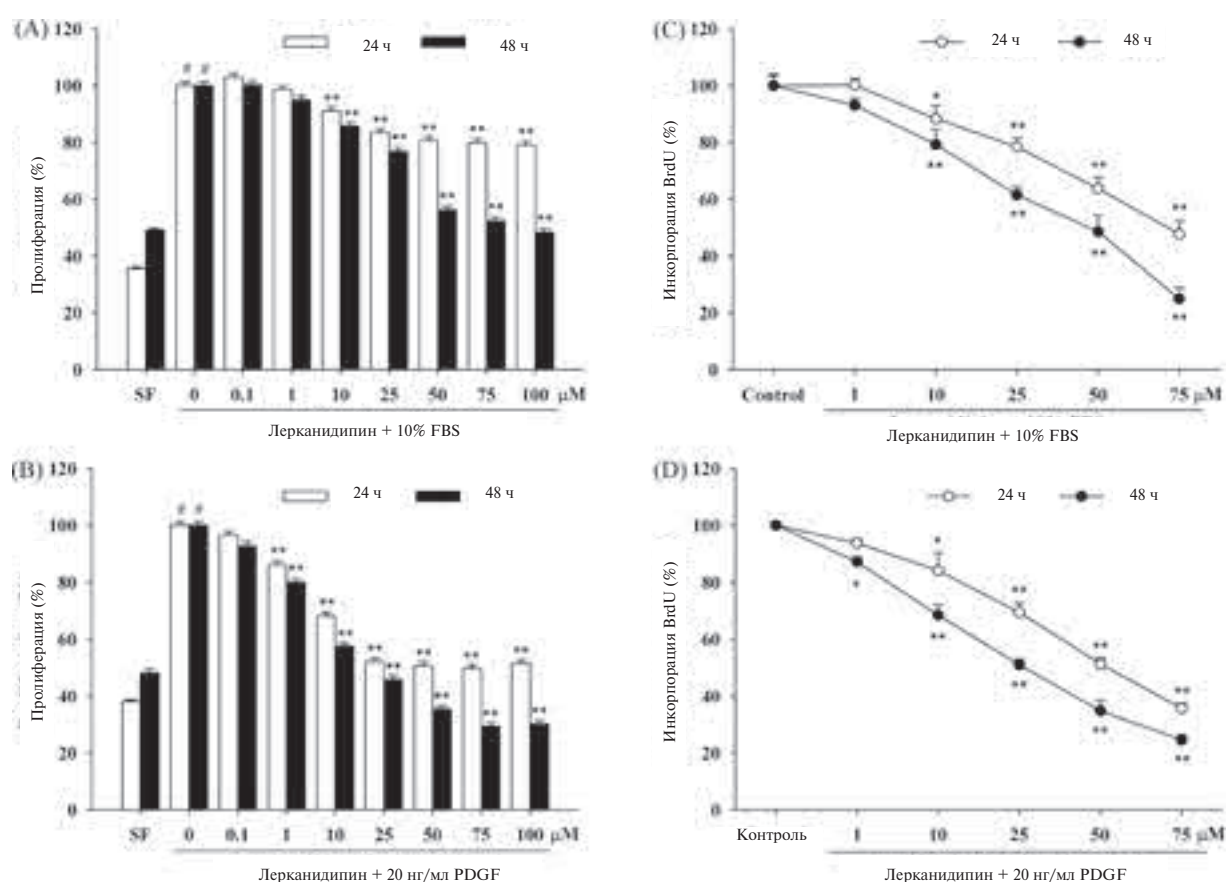


Рис. 2. Эффекты лерканидипина на вызываемую 10% FBS и 20 нг/мл PDGF-BB пролиферацию ГМЦС крысы и синтез ДНК. Через 24 и 48 ч инкубации в присутствии лерканидипина (0,1–100 μM) либо без него, жизнеспособность клеток оценивалась с помощью теста ХТТ (А и В) и анализа с инкорпорацией BrdU (С и D). Данные представлены в виде средних величин ± СОС, на основании 9 экспериментов. #P<0,01 по сравнению с группой без добавления сыворотки (serum-free, SF); *P<0,05, **P<0,01 по сравнению с клетками, обработанными FBS либо PDGF-BB.

тела к фосфорилированной Akt и STAT3 — у компании Cell Signaling (Beverly, Массачусетс, США); мембрана PVDF и набор для усиленной хемилюминесценции (enhanced chemiluminescence, ECL) — у компании PerkinElmer Life Sciences (Boston, Массачусетс, США); иммуноглобулины, конъюгированные с пероксидазой — у компании Calbiochem (Temecula, Калифорния, США); набор для клеточной пролиферации ХТТ [2,3-бис (2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-2Н-тетразолиум-5-карбоксанилид, 2,3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide] и клеточной пролиферации ELISA, а также бромдеоксиуридин (bromodeoxyuridine, BrdU) — у компании Roche (Мангейм, Германия).

2.2. Модель баллонного повреждения

Данное исследование было выполнено в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academic Press, Washington, DC, 1996). Ответ артерий на повреждение изучался *in vivo*, на модели баллонной ангиопластики с использованием сонной артерии крысы

[13]. Крысам-самцам линии Wistar, с массой тела 350–400 г, была выполнена интраперитонеальная анестезия пентобарбиталом (40 мг/кг), с последующим выделением левой сонной артерии. После артериотомии эмболектимический баллонный катетер Fogarty 2F вводился в левую наружную сонную артерию и проводился до уровня дуги аорты. Баллон трижды расширялся и извлекался, с вращением при постоянном уровне давления. Контралатеральная артерия (правая сонная артерия) оставалась интактной и служила в качестве индивидуального контроля. Свежеприготовленная суспензия лерканидипина (3 и 10 мг/кг/сут) в 0,5% растворе метилцеллюлозы вводилась через оральный зонд, один раз в день. Через 14 дней после баллонного повреждения животные забивались, и образцы тканей правой и левой сонной артерии фиксировались 4% параформальдегидом для последующего морфометрического анализа. Выраженность формирования неоинтимы оценивалась с помощью компьютерной планиметрии окрашенных гистологических препаратов. Отношение интима/медия рассчитывалось на основании средних значений этих показателей [13]. Оставшиеся участки

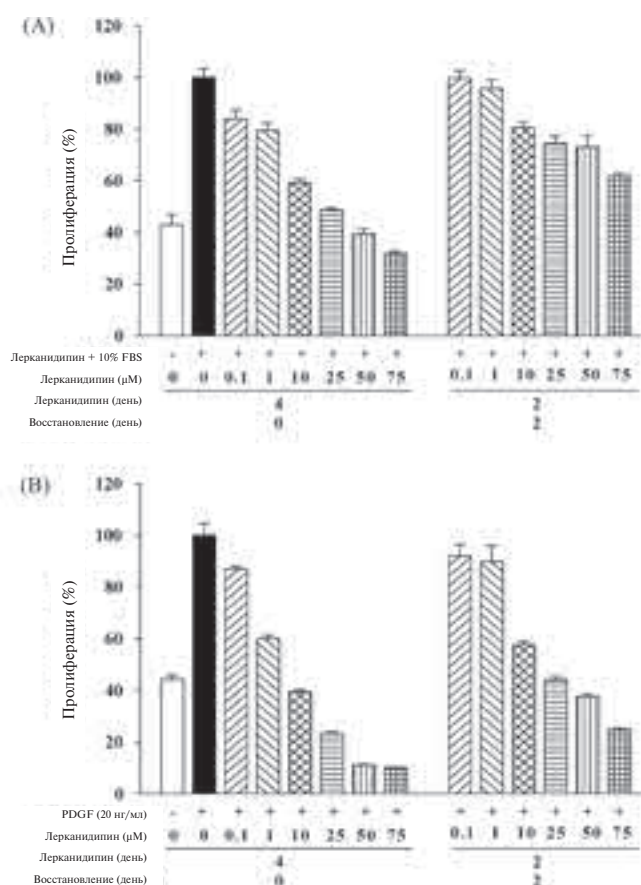


Рис. 3. Эффект лерканидипина на вызываемую FBS и PDGF-BB пролиферацию ГМЦС крысы. Неактивные клетки культивировались с добавлением 10% FBS (А) либо DMEM/1% FBS и PDGF-BB (В), в присутствии указанных концентраций лерканидипина, в течение 48 ч. Затем клетки промывались и культивировались в среде с добавлением 10% FBS либо DMEM/1% FBS и PDGF-BB, в присутствии лерканидипина либо без него, в течение дополнительных 48 ч. Жизнеспособность клеток оценивалась на 4-ый день, с помощью анализа ХТТ. Результаты, полученные в трех дублирующих экспериментах, были объединены и представлены в виде средних величин $\pm$ СОС.

сонных артерий промывались физиологическим раствором, осторожно отделялись от окружающих тканей, мгновенно замораживались и сохранялись при температуре -70°C для Вестерн-блот анализа (Western blot).

2.3. Клеточная культура

ГМЦС изолировались из грудного отдела аорты крыс-самцов линии Wistar, в возрасте 10-12 недель, по ранее описанной методике [13,14]. Клетки культивировались в среде DMEM, с добавлением 10% термически инактивированной FBS, 100 Ед/мл пенициллина и 100 $\mu\text{г/мл}$ стрептомицина, при температуре 37°C и 5% концентрации CO_2 в условиях инкубатора с влажной атмосферой. Чистота культур ГМЦС была подтверждена иммуноцитохимической локализацией α -актина гладких миоцитов. При достижении культурами насыщения они раз-

делялись с использованием 0,5% (w/v) трипсина. Среда менялась каждые 5 дней, и в экспериментах использовались 3-6-ой пассажи.

2.4. Анализ клеточной пролиферации

Анализ ХТТ и анализ с 5-бромо-2'-деоксиуридином (5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU) были выполнены по ранее описанной методике [13]. После синхронизации ГМЦС путем депривации сыворотки в течение 48 ч, клетки инкубировались с 10% FBS или 20 нг/мл PDGF-BB на протяжении 24 или 48 ч, с добавлением лерканидипина либо без него. После периода инкубации в каждую лунку добавлялась BrdU-меченая смесь, и культуры инкубировались при 37°C в течение 6 ч. Подсчет окончательного числа клеток производился путем инкорпорации BrdU, с помощью метода ELISA для клеточной пролиферации (Roche Molecular Biochemicals, Germany). Тест ХТТ, измеряющий метаболическую активность и являющийся косвенным маркером клеточной пролиферации, выполнялся в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (Roche Molecular Biochemicals, Germany). Для экспериментального изучения процессов восстановления клетки обрабатывались, как указано выше, в течение 2 дней, с последующим культивированием без лерканидипина на протяжении дополнительных 2 дней.

2.5. Анализ заживления повреждения

Клетки помещались в 12-луночные планшеты для клеточных культур вместе с содержащей FBS средой. После достижения клеточной культурой периода полунасыщения, производилась замена клеточной среды на не содержащую FBS. Кончик пластиковой пипетки проводился по центру планшеты, с целью моделирования стерильного участка повреждения, через 24 ч после удаления сыворотки из клеточной среды. Спустя 24 ч после повреждения выполнялось многократное фотографирование зоны повреждения, в среде без сыворотки (контроль) и в присутствии 10% FBS и 20 нг/мл PDGF-BB. Эффект лерканидипина анализировался путем добавления препарата к клеточной среде за 1 ч перед добавлением FBS либо PDGF-BB. Сравнительный анализ основывался на измерении миграционного расстояния между передним краем мигрирующих клеток и границей области повреждения.

2.6. Анализ в камере Бойдена

Миграция ГМЦС оценивалась с использованием транслучных полиэтилен-терефталатовых вкладышей с 8- $\mu\text{м}$ порами, по ранее описанной нами методике [13,14]. FBS (10%) и PDGF-BB (20 нг/мл) растворялись в DMEM и помещались

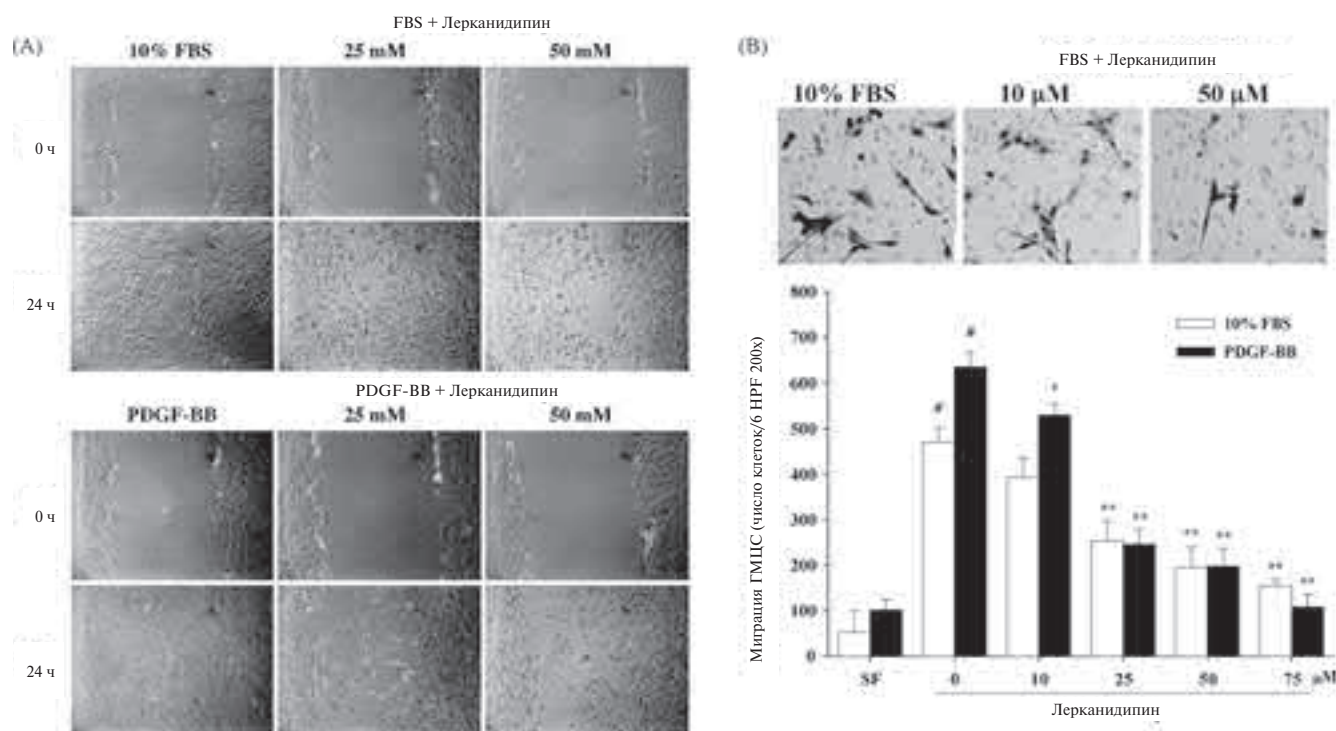


Рис. 4. Подавляющие эффекты лерканидипина на стимулируемую FBS и PDGF-BB подвижность и миграцию ГМЦС: закрытие раны и транслюочный анализ. (А) Закрытие раны, вызываемое FBS либо PDGF-BB, через 0 ч и 24 ч после баллонного повреждения, в присутствии лерканидипина (25 и 50 μM) либо без него. (В) Клетки предварительно обрабатывались лерканидипином в течение 1 ч, после чего к клеточной среде добавлялись 10% FBS или 20 нг/мл PDGF-BB, в течение дополнительных 24 ч. Окрашенные по Гимзе клетки подсчитывались под микроскопом (200×). Результаты, полученные в трех парах дублирующих экспериментов, были объединены и представлены в виде средних величин ± СОС. #P<0,01 по сравнению с группой без добавления сыворотки (serum-free, SF); *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с клетками, обработанными FBS либо PDGF-BB.

в нижний отдел лунки, в присутствии лерканидипина (10–75 μM) либо без него. Затем ГМЦС (2×10⁴ клеток) помещались в верхний отдел лунки и инкубировались в течение 24 ч при температуре 37°C и соотношении концентраций CO₂ и воздуха 5% / 95%. Клетки на верхней поверхности мембраны удалялись, а клетки на нижней ее поверхности фиксировались метанолом и окрашивались по Гимзе. Определялось число клеток на 6 полей высокого разрешения (high-power fields; 200×HPF), и средние значения использовались для расчета миграционной активности клеток.

2.7. Анализ Вестерн-блот

После 48 ч покоя ГМЦС инкубировались в присутствии лерканидипина либо без него в течение 1 ч, затем стимулировались путем добавления 10% FBS (10 мин), либо 20 нг/мл PDGF-BB (20 мин). Реакции прекращались путем двойного промывания холодным PBS, с последующим забором клеток. Вестерн-блот использовался для выявления активной GTP-связывающей формы Ras, с помощью глутатион-S-трансферазы (glutathione S-transferase, GST) связывающего протеина, соответствующего Ras-связывающему домену (Ras-binding domain, RBD) Raf-1 на глутатион-агарозной основе, согласно про-

токолу компании-производителя (Upstate Biotechnology). Мембраны PVDF инкубировались с 1:1000 разведением антител к Ras, MAP киназе 1/2 (ERK 1/2), фосфор-MAP киназе, фосфор-MEK 1/2, фосфор-PDGF-Rβ, PCNA, фосфор-Akt, фосфор-STAT3 и β-актину. Артериальные ткани гомогенизировались в ледяном буфере и подвергались ультразвуковой обработке, с последующим выполнением электрофореза в 10% SDS-полиакриламидном геле. После инкубации вместе с соответствующими вторичными антителами, блоты инкубировались с реагентами ECL и проявлялись на фотопленке, для определения экспрессии протеинов [13,14].

2.8. Анализ клеточного цикла с помощью поточной цитометрии

ГМЦС синхронизировались в G₀-фазе с помощью депривации сыворотки на протяжении 48 ч. После добавления свежей DMEM клетки инкубировались с различными концентрациями лерканидипина (1–100 μM), после чего, для стимулирования прогрессирования клеточного цикла, добавлялась 10% FBS. Через 48 ч клетки обрабатывались трипсином, центрифугировались при 1250 g в течение 5 мин, дважды промывались холодным PBS и обрабатывались РНазой А (RNase A) (10 μг/мл). ДНК окрашивалась

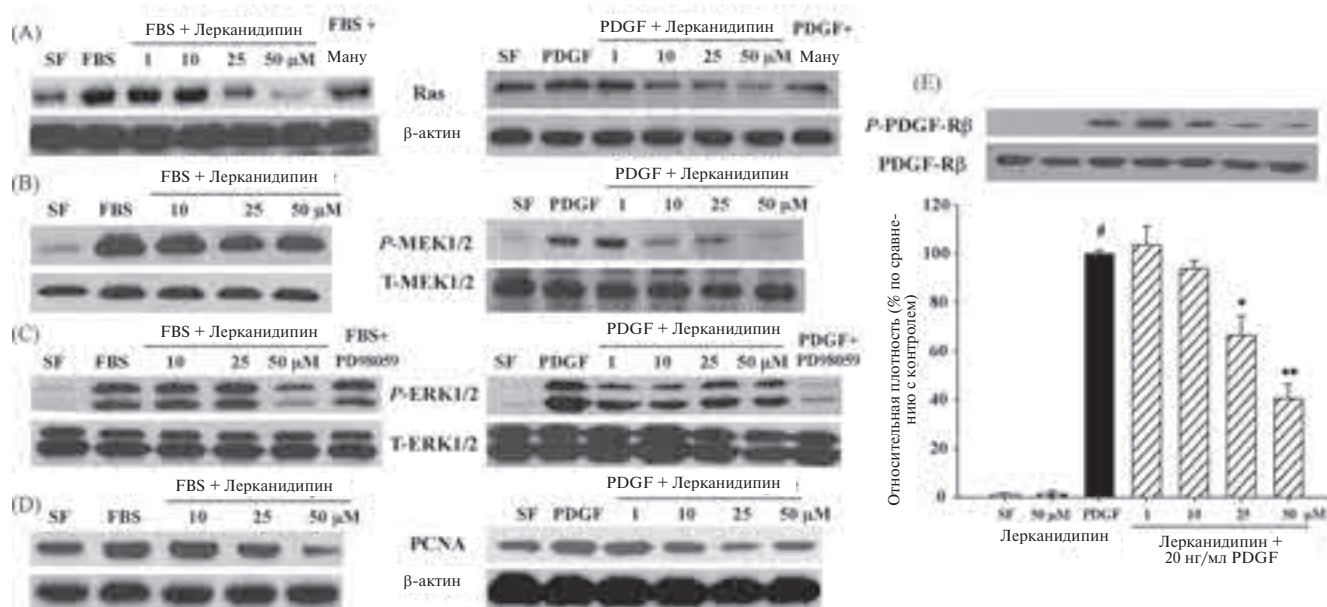


Рис. 5. Подавляющие эффекты лерканидипина на активацию Ras (A), MEK1/2 (B), ERK1/2 (C), PCNA (D) и PDGF-Rβ (E) в стимулируемых FBS и PDGF-BB ГМЦС. (А–С и Е) После депривации сыворотки ГМЦС культивировались в присутствии лерканидипина (1–50 μM), манумидина А (Ману; 1 μM) и PD98059 (40 μM), либо без этих веществ, в течение 1 ч, с последующей стимуляцией 10% FBS (10 мин) либо 20 нг/мл PDGF-BB (20 мин). (D) Неактивные клетки обрабатывались лерканидипином в течение 1 ч, с последующим добавлением 10% FBS либо PDGF-BB и инкубацией в течение 48 ч. Относительная активность измерялась путем скан-денситометрии; результаты, полученные в 3–5 независимых экспериментах, представлены в виде средних величин ± СОС. SF: ГМЦС помещались в среду без сыворотки (serum-free, SF). #P<0,01 по сравнению с SF; *P<0,05, **P<0,01 по сравнению с PDGF-BB.

пропидиум йодидом (50 μг/мл) в течение 30 мин при 37 °C, затем 5×10^3 клеток анализировались методом поточной цитометрии [13,14].

2.9. Выявление внутриклеточных активных форм кислорода

Активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS) определялись по ранее описанной методике [13]. ГМЦС (1×10^5 клеток) инкубировались с 20 нг/мл PDGF-BB в присутствии лерканидипина (1 μM) либо без него, в течение 6 ч. Для оценки индуцируемого PDGF-BB образования ROS клетки окрашивались 10 μM DCFHDA в течение 30 мин при 37 °C, отделялись с помощью трипсина/ЭДТА (EDTA), промывались, вновь суспензировались в PBS и затем немедленно анализировались методом поточной цитометрии. Поточный цитометр FACScan использовался для оценки определения ROS по интенсивности флюоресценции (FL-1, 525 нм) 10,000 клеток.

2.10. Статистический анализ

Данные представлены в виде средних величин ± стандартных ошибок средних величин (СОС). Статистическая достоверность различий оценивалась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) либо непарных двусторонних t-тестов; при значении P<0,05 различия считались статистически достоверными.

3. Результаты

3.1. Лерканидипин подавлял образование неоинтимы и фосфорилирование ERK1/2 in vivo

Участки сонных артерий крыс контрольной группы и группы лерканидипина (3 и 10 мг/кг), у которых было выполнено баллонное повреждение, представлены на рис. 1А. Морфологический анализ показал, что образование неоинтимы было менее выраженным в группе лерканидипина, по сравнению с группой контроля. На основании расчета отношения интимы (И/М), терапия лерканидипином приводила к достоверному подавлению образования неоинтимы. Отношение И/М снижалось с $2,3 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,3$ (p<0,05) и $0,9 \pm 0,1$ (p<0,01) у животных, получавших 3 и 10 мг/кг лерканидипина, соответственно (рис. 1В).

Для изучения механизмов, лежащих в основе антипролиферативного эффекта лерканидипина, активация ERK1/2 оценивалась через 14 дней после баллонного повреждения. Фосфорилированная ERK1/2 обнаруживалась в сонных артериях, подвергшихся баллонному повреждению. У животных, получавших лерканидипин (3 и 10 мг/кг перорально), фосфорилирование ERK1/2 было достоверно снижено (рис. 1С).

3.2. Лерканидипин подавлял стимулируемую FBS и PDGF-BB пролиферацию ГМЦС

Через 24 и 48 ч инкубации рост аортальных ГМЦС крысы достоверно увеличивался после обработки 20 нг/

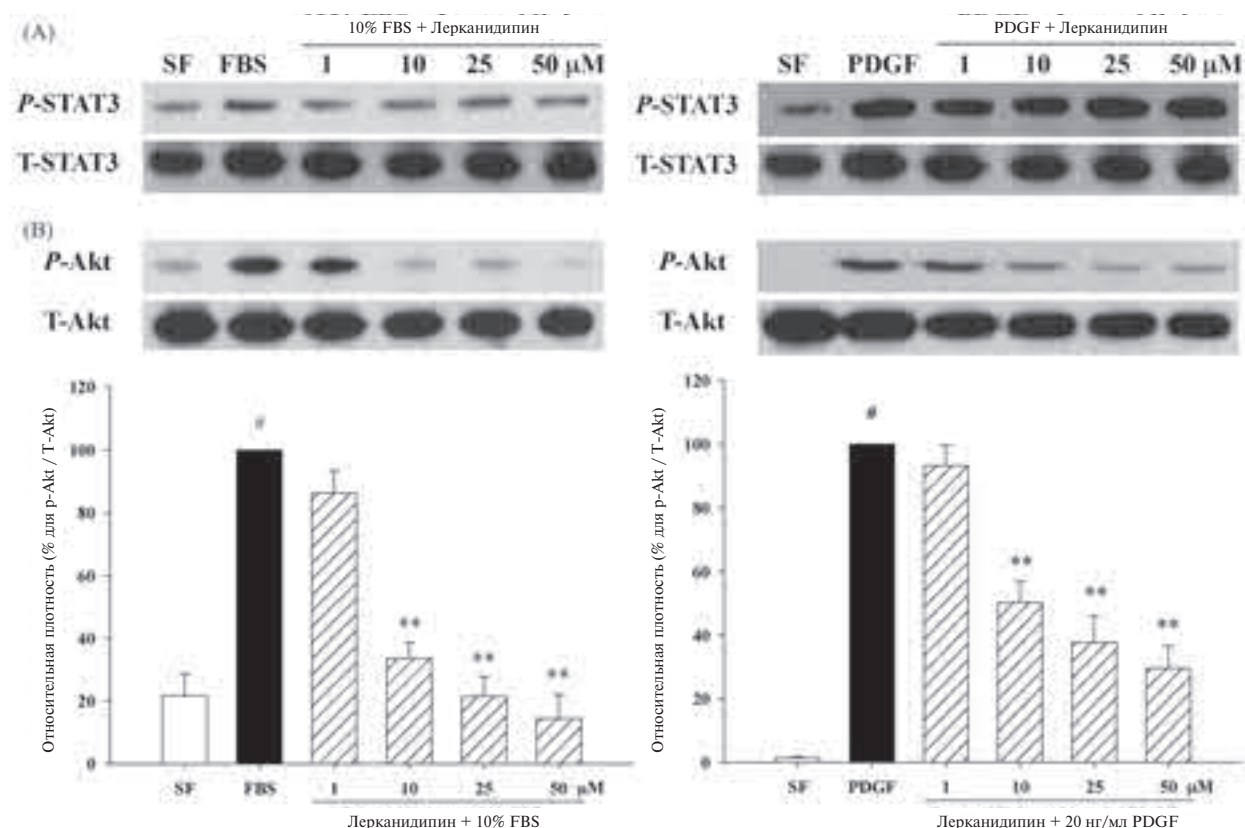


Рис. 6. Эффекты лерканидипина на активацию STAT3 (A) и Akt (B) в стимулируемых FBS и PDGF-BB ГМЦС. После депривации сыворотки ГМЦС культивировались в присутствии (1–50 μM) лерканидипина либо без него в течение 1 ч, с последующей стимуляцией 10% FBS или 20 нг/мл PDGF-BB в течение 20 мин. Относительная активность оценивалась с помощью денситометрии. Результаты, полученные в 4–5 независимых экспериментах, представлены в виде средних величин ± СОС. SF: ГМЦС помещались в среду без сыворотки (serum-free, SF). #p<0,01 по сравнению с SF; *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с FBS либо PDGF-BB.

мл PDGF-BB либо 10% FBS, по сравнению с группой контроля (без добавления сыворотки). Как показано на рис. 2A и 2B, лерканидипин подавлял FBS- и PDGF-BB-стимулируемое увеличение числа клеток в прямой зависимости от концентрации и времени действия. Следует отметить, что лерканидипин начинал подавлять индуцируемую FBS и PDGF-BB пролиферацию ГМЦС при концентрациях 10 μM и 1 μM, соответственно. Это позволяет предположить, что ингибирующий эффект лерканидипина был более селективен по отношению к клеткам, обработанным PDGF-BB, по сравнению с FBS. Анализ с инкорпорацией BrdU выявил аналогичный характер подавления пролиферации ГМЦС крысы (рис. 2C и 2D).

Для оценки потенциальной обратимости подавляющего эффекта лерканидипина на пролиферацию ГМЦС, препарат добавлялся к двум культурам ГМЦС (0,1–75 μM), с последующей 48-часовой инкубацией. Затем лерканидипин удалялся из одной культуры и сохранялся в другой культуре на протяжении дополнительных 48 ч. Пролiferация клеток оценивалась на 4-ый день. Как показано на рис. 3, подавляющий эффект лерканидипина был обратимым, поскольку после удаления препарата из культуры пролиферация клеток возобновлялась.

Полученные результаты также свидетельствуют об отсутствии цитотоксического влияния лерканидипина на ГМЦС.

3.3. Лерканидипин подавлял индуцируемую FBS и PDGF-BB подвижность и миграцию клеток

После нанесения стерильного повреждения необработанные ГМЦС крысы мигрировали через край зоны повреждения, с последующим заполнением последней. Обработка 10% FBS и 20 нг/мл PDGF-BB приводила к временно-зависимой стимуляции миграции ГМЦС и ускорению времени заполнения области повреждения. При 24-часовом непрерывном воздействии лерканидипин (25 и 50 μM) подавлял стимулируемую FBS и PDGF подвижность ГМЦС (рис. 4A). Анализ в микрохемотаксической камере Бойдена продемонстрировал аналогичные результаты (рис. 4B). Двадцатичетырехчасовая обработка ГМЦС PDGF-BB и FBS увеличивала число мигрирующих клеток. При добавлении лерканидипина (10–75 μM) в нижний отдел камеры вместе с PDGF-BB либо 10% FBS, миграция клеток существенно уменьшалась, в прямой зависимости от концентрации препарата (рис. 4B).

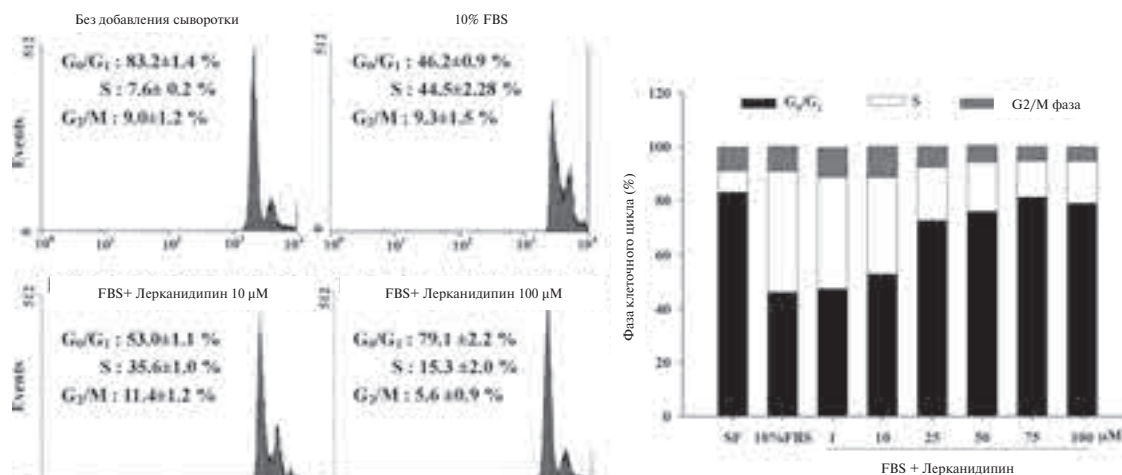


Рис. 7. Эффект леранидипина на прогрессирование клеточного цикла. Леранидипин дозозависимо подавлял переход ГМЦС в S-фазу клеточного цикла. Неактивные клетки обрабатывались леранидипином (1–100 µM) в течение 1 ч, с последующим добавлением 10% FBS и инкубацией в течение 24 ч. Результаты, полученные в 3 независимых экспериментах, представлены в виде средних величин ± СОС.

3.4. Антипролиферативный эффект леранидипина был обусловлен подавлением механизмов Ras/MEK/ERK

Для изучения механизмов подавляющего действия леранидипина на FBS- и PDGF-BB-индуцируемую клеточную пролиферацию, активность Ras оценивалась путем измерения количества Ras, преципитируемой под действием Raf-1 (RBD)-GST. Как показано на рис.5А, стимуляция FBS и PDGF-BB вызывала быструю активацию Ras. В клетках, обработанных леранидипином (25 и 50 µM) и ингибитором Ras-фарнесилтрансферазы манумицином А (1 µM), стимулируемая FBS и PDGF-BB активация Ras достоверно подавлялась.

Дополнительно были изучены эффекты леранидипина на фосфорилирование MEK1/2 и “дистальной” киназы Ras ERK1/2 в ГМЦС. Леранидипин (25 и 50 µM) снижал уровни фосфорилированной MEK1/2 при стимуляции как FBS, так и PDGF-BB (рис.5В). Полученные данные свидетельствуют о том, что FBS и PDGF-BB достоверно усиливают активацию ERK1/2 (рис. 5С). Как леранидипин, так и селективный ингибитор MEK PD98059 (40 µM) достоверно подавляли FBS- и PDGF-BB-индуцируемое фосфорилирование MEK1/2 и ERK1/2. В то же время, протеиновые уровни ERK1/2 не менялись при воздействии леранидипина либо PD98059 (рис. 5С).

3.5. Леранидипин подавлял экспрессию PCNA в ГМЦС, стимулируемых FBS и PDGF-BB

Экспрессия PCNA оценивалась с целью изучения антипролиферативного эффекта леранидипина на уровне ядерных сигнальных механизмов. Как показано на рис.5D, индуцируемая FBS и PDGF-BB экспрессия PCNA достоверно подавлялась леранидипином. Предварительная обработка леранидипином статистически значимо уменьшала экспрессию PCNA, стимулируемую FBS (-15,2% и -47,8% при концентра-

ции леранидипина 25 и 50 µM, соответственно). Индуцируемая PDGF экспрессия PCNA достоверно подавлялась леранидипином в прямой зависимости от концентрации препарата (-24,0%, -39,1% и -36,2% при концентрациях 10, 25 и 50 µM, соответственно).

3.6. Леранидипин подавлял фосфорилирование PDGF-Rβ тирозинкиназы в стимулируемых PDGF-BB ГМЦС

Леранидипин оказывал подавляющий эффект на “дистальные” компоненты действия PDGF-BB, такие как Ras, MEK1/2 и ERK1/2. Фосфорилирование PDGF-Rβ (начальный этап сигнального механизма PDGF-BB) оценивалось для того, чтобы определить, является ли оно непосредственной мишенью для действия леранидипина и, таким образом, ключевым звеном в подавлении пролиферации ГМЦС. Как показано на рис.5Е, предварительная обработка леранидипином достоверно и дозозависимо подавляла фосфорилирование PDGF-Rβ, вызываемое PDGF-BB (-6,2%, -33,5% и -59,5% при соответствующих концентрациях препарата 10, 25 и 50 µM). Протеиновые уровни PDGF-Rβ достоверно не менялись при относительно коротком воздействии леранидипина (рис. 5Е).

3.7. Эффект леранидипина на фосфорилирование Akt и STAT3

Поскольку механизмы PI3K-Akt и Jak-STAT также участвуют в регуляции индуцируемой PDGF-BB клеточной миграции и пролиферации ГМЦС, эффект леранидипина на активацию этих механизмов изучался в клетках, стимулируемых FBS и PDGF-BB. Как 10% FBS, так и PDGF-BB вызывали существенное усиление активации Akt и STAT3. Леранидипин не влиял на активацию STAT3

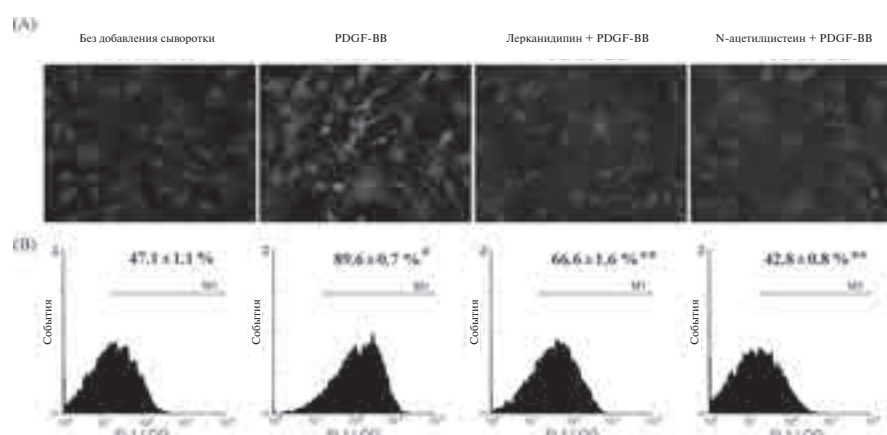


Рис. 8. Лерканидипин подавлял вызываемую PDGF-BB продукцию ROS. (А) Микроскопическая картина образования DCF после генерации ROS (исходное увеличение 200×). ГМЦС обрабатывались лерканидипином (1 мкМ) либо N-ацетилцистеином (5 мМ) в течение 1 ч, с последующим добавлением PDGF-BB (20 нг/мл) в течение дополнительных 6 ч. (В) Внутриклеточный уровень перекиси водорода определялся с помощью потоочно-цитометрического анализа DCFH-DA. Определялись значения параметра M1 (доля клеток в %) для различных режимов инкубации. Результаты, полученные в 4-5 независимых экспериментах, представлены в виде средних величин ± СОС. FL1-H: интенсивность DCF-флюоресценции ГМЦС. # $p < 0,01$ по сравнению с SF; ** $p < 0,01$ по сравнению с PDGF-BB.

в ГМЦС, стимулируемых FBS и PDGF-BB (рис.6А). В то же время, фосфорилирование Akt, стимулируемое FBS и PDGF-BB, достоверно и дозозависимо подавлялось лерканидипином (рис.6В). Достоверное уменьшение фосфорилирования Akt наблюдалось при концентрации лерканидипина 10 мкМ.

3.8. Лерканидипин останавливал стимулируемый FBS клеточный цикл в фазе G1

Прогрессирование клеточного цикла исходно неактивных клеток после стимуляции 10% FBS и эффекты лерканидипина (1–100 мкМ) показаны на рис.7. В данном исследовании 83,2±1,4% клеток останавливались в фазе G0/G1 цикла, после инактивации клеток путем депривации сыворотки. Доля клеток в S-фазе достоверно возрастала с 7,6±0,2% до 44,5±2,2% ($p < 0,001$) через 48 ч после депривации сыворотки. У обработанных лерканидипином клеток, напротив, отмечалось подавление прогрессирования клеточного цикла, в прямой зависимости от концентрации препарата. Лерканидипин вызывал увеличение числа ГМЦС в G0/G1-фазе цикла, с одновременным уменьшением числа клеток в S-фазе. Под действием лерканидипина ГМЦС не вступали в S-фазу клеточного цикла (рис. 7).

3.9. Подавляющий эффект лерканидипина на внутриклеточное образование ROS

Увеличение интенсивности внутриклеточной флюоресценции в обработанных PDGF-BB ГМЦС подавлялось лерканидипином и N-ацетилцистеином (рис.8А). Как показано на рис.8В, обработка PDGF-BB достоверно усиливала внутриклеточное образование перекиси водорода; при этом доля ГМЦС с избыточной экспрессией ROS (M1) достигала 89,6±0,7%. Лерканидипин демонстрировал статистически значимое подавление продукции ROS, индуцируемой PDGF-

BB; величина M1 при концентрации лерканидипина 1 мкМ достигала 66,6±1,6%. N-ацетилцистеин снижал индуцируемую PDGF-BB внутриклеточную продукцию перекиси водорода до контрольного уровня, что использовалось в качестве положительного контроля.

4. Обсуждение

Точные механизмы подавляющего действия лерканидипина на ГМЦС, стимулируемые сывороткой и фактором роста, остаются недостаточно изученными. В данном исследовании впервые было показано, что лерканидипин уменьшает гиперплазию неоинтимы после ангиопластики, подавляя пролиферацию и миграцию ГМЦС за счет влияния на сигнальные механизмы Ras/MEK/ERK и PI3K/Akt, а также внутриклеточное образование ROS.

Ранний рестеноз артерии после ЧТКА является основным фактором, ограничивающим терапевтическую эффективность данного вмешательства. Рестеноз преимущественно обусловлен накоплением гладких миоцитов в стенке артерии, в области баллонного повреждения. Таким образом, ограничение пролиферации ГМЦС имеет важное терапевтическое значение [1,5]. В данном исследовании было продемонстрировано, что пероральный прием лерканидипина приводит к достоверному уменьшению образования неоинтимы через 14 дней после повреждения артерии. Отношение интима-медия в образцах артерий, взятых у животных, которые получали лерканидипин, было достоверно ниже, чем в контрольных образцах (рис. 1). Проллиферация и миграция ГМЦС играют важную роль в формировании неоинтимы после баллонного повреждения. После адгезии к поврежденной стенке сосуда тромбоциты выделяют PDGF, что может являться основным стимулом для миграции и пролиферации гладких миоцитов [6,7].

Нами было показано, что лерканидипин уменьшает стимулируемую FBS и PDGF-BB пролиферацию и миграцию ГМЦС, и что ингибирующее действие лерканидипина на пролиферацию ГМЦС обратимо (рис. 2 и 4). Это свидетельствует об отсутствии цитотоксического эффекта лерканидипина на ГМЦС. По данным множества исследований с использованием экспериментальных моделей атеросклероза, а также клинических испытаний, дигидропиридиновые антагонисты кальция обладают антиатеросклеротическим действием [2–5]. Таким образом, лерканидипин может рассматриваться в качестве перспективного препарата для профилактики сосудистых осложнений, включая рестеноз после ЧТКА.

Хорошо известно, что связывание PDGF-BB с PDGF-рецепторами приводит к фосфорилированию PDGF-R β тирозиновых остатков. Связывание PDGF с его основным, тирозин-киназным рецептором стимулирует целый ряд процессов, в том числе активацию сигнальных механизмов PI3-киназы/Akt, Jak/STAT, Ras-Raf-ERK1/2, а также фосфолипазы C γ [15–17]. Результаты данного исследования показали, что лерканидипин действует за счет подавления стимулированной PDGF-BB активации PDGF-R β тирозин-киназы. Митогены, такие как FBS и PDGF-BB, усиливают экспрессию фосфорилированных MEK1/2 и ERK1/2 [15,16], в то время как активация и экспрессия Ras, MEK1/2 и ERK1/2 уменьшается при предварительной обработке ГМЦС лерканидипином (рис. 5). В сонных артериях, подвергшихся баллонному повреждению, увеличивалась сигнальная активность MAPK, особенно за счет ERK1/2; репликация клеток меди после повреждения уменьшалась под действием PD98059 [4,16]. Нами также было показано, что у крыс пероральное назначение лерканидипина предотвращает вызываемое баллонным повреждением фосфорилирование ERK1/2. Это свидетельствует о том, что вызываемое лерканидипином подавление пролиферации ГМЦС и клеточной миграции обусловлено ингибированием сигнального механизма Ras-Raf-ERK1/2, за счет блокады PDGF-R β тирозиновых остатков. Сигнальные механизмы STAT3 и Akt также могут влиять на вызываемую PDGF клеточную миграцию и пролиферацию [17,18]. В нашем исследовании интенсивность фосфорилирования STAT3 и Akt киназы увеличивалась под действием PDGF-BB. При этом лерканидипин подавлял вызываемое PDGF-BB фосфорилирование Akt, но не STAT3. Таким образом, протеин Akt может являться потенциальной мишенью для действия лерканидипина (рис.). Akt (другие названия — PKB, Rac) влияет на выживание и рост клеток за счет фосфорилирования и инактивации про-апоптотических протеинов [19]. Следовательно, полученные результаты указывают на то, что механизм ERK1/2-MAPK, совместно с другими про-пролиферативными сигнальными

механизмами (например, PI3K/Akt), участвует в регуляции PDGF-зависимой пролиферации клеток.

Для изучения эффектов лерканидипина на регуляцию активности ГМЦС на ядерном уровне, были оценены уровни PCNA. PCNA синтезируется в начале G1 и S-фаз клеточного цикла и требуется для перехода от G1-фазы к S-фазе. Таким образом, PCNA может использоваться в качестве маркера клеточной пролиферации как в норме, так и в патологии [4,20]. В нашем исследовании было показано, что лерканидипин подавлял экспрессию PCNA и останавливал клетки в G0/G1-фазе. Это позволяет предположить, что лерканидипин ингибирует пролиферацию ГМЦС за счет раннего нарушения G0/G1-фазы клеточного цикла и блокады вступления клеток в S-фазу.

Предполагается, что ROS являются ключевыми сигнальными молекулами в целом ряде биологических процессов, таких как клеточная пролиферация. Последняя играет важную роль в утолщении интимы при атеросклерозе и рестенозе [12,21]. В нашем исследовании лерканидипин был сходен по своему действию с антиоксидантом N-ацетилцистеином, подавляя индуцируемую PDGF-BB продукцию ROS (рис.8). Как было продемонстрировано в ранее выполненных исследованиях, некоторые антагонисты кальция обладают антиоксидантной активностью и способны захватывать свободные радикалы и активные формы кислорода [10,11]. В частности, лерканидипин способен уменьшать внутриклеточное образование ROS. В ряде исследований было показано, что стимуляция ГМЦС с помощью PDGF-BB вызывает усиление внутриклеточной продукции ROS и активирует ERK1/2 [15,16,21], что, в свою очередь, подавляется N-ацетилцистеином [21]. В совокупности, эти данные представляют собой солидную доказательную базу, поддерживающую гипотезу о том, что ингибирующее действие лерканидипина на пролиферацию и миграцию ГМЦС обусловлено способностью препарата подавлять активацию ERK1/2, за счет уменьшения стимулированной PDGF-BB продукции ROS.

Таким образом, представленные в данной статье результаты демонстрируют, что лерканидипин ингибирует пролиферацию и миграцию ГМЦС *in vitro*, а также уменьшает образование неоинтимы *in vivo*, при сосудистом повреждении после баллонной ангиопластики. Было показано, что лерканидипин подавляет пролиферацию ГМЦС за счет ингибирования механизмов Ras-MEK1/2-ERK1/2, PI3K/Akt и внутриклеточного образования ROS, а также остановки клеточного цикла ГМЦС в G0/G1-фазе. Лерканидипин обладает важным терапевтическим потенциалом, который в будущем, при условии проведения дополнительных исследований, может быть использован для профилактики рестеноза после коронарной ангиопластики, стентирования и аортокоронарного шунтирования.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.
2. Corsini A, Bonfatti M, Quarato P, Accomazzo MR, Raiteri M, Sartani A, et al. Effect of the new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:687–94.
3. Corsini A, Accomazzo MR, Canavesi M, Sartani A, Testa R, Catapano AL, et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers affect major processes of atherogenesis in vitro: is calcium entry involved? *Blood Press Suppl* 1998;2:18–22.
4. Hirata A, Igarashi M, Yamaguchi H, Suwabe A, Daimon M, Kato T, et al. Nifedipine suppresses neointimal thickening by its inhibitory effect on vascular smooth muscle cell growth via a MEK-ERK pathway coupling with Pyk2. *Br J Pharmacol* 2000;131:1521–30.
5. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–7.
6. Raines EW. PDGF and cardiovascular disease. *Cytokine & Growth Factor Rev* 2004;15:237–54.
7. Millette E, Rauch BH, Kenagy RD, Daum G, Clowes AW. Platelet-derived growth factor-BB transactivates the fibroblast growth factor receptor to induce proliferation in human smooth muscle cells. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16: 25–8.
8. Chen XL, Chen ZS, Ding Z, Dong C, Guo H, Gong NQ. Antisense extracellular signal-regulated kinase-2 gene therapy inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation, migration and transforming growth factor-beta (1) expression in vascular smooth muscle cells and attenuates transplant vasculopathy. *Transpl Int* 2008;21:30–8.
9. Guarneri L, Sironi G, Angelico P, Ibba M, Greto L, Colombo D, et al. In vitro and in vivo vascular selectivity of lercanidipine and its enantiomers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29: S25–32.
10. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C, et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:679–84.
11. Ram CV. Hypertension, possible vascular protection and lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:783–8.
12. Sasaki T, Maruyama H, Kase Y, Takeda S, Aburada M. Antianginal effects of lercanidipine on the vasopressin or methacholine induced anginal model in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28:811–6.
13. Yeh JL, Liou SF, Chang YP, Lin SW, Liu TS, Wu BN, et al. Isoeugenodiol inhibits smooth muscle cell proliferation and neointimal thickening after balloon injury via inactivation of ERK1/2 pathway. *J Biomed Sci* 2008;15:375–89.
14. Liou SF, Yeh JL, Liang JC, Chiu CC, Lin YT, Chen JJ. Inhibition of mitogen-mediated proliferation of rat vascular smooth muscle cells by labedipinediol-A through PKC and ERK 1/2 pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:539–51.
15. Koyama H, Olson NE, Dastvan FF, Reidy MA. Cell replication in the arterial wall: activation of signaling pathway following in vivo injury. *Circ Res* 1998;82:713–21.
16. Kim TJ, Jeon J, Jin YR, Son DJ, Yoo HS, Hong JT, et al. Effects of KTJ740, a novel antithrombotic agent, on platelet-derived growth factor-induced rat aortic smooth muscle cell proliferation and cell cycle progression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:280–6.
17. Chen Z, Lee FY, Bhalla KN, Wu J. Potent inhibition of platelet-derived growth factor-induced responses in vascular smooth muscle cells by BMS-354825 (dasatinib). *Mol Pharmacol* 2006;69:1527–33.
18. Li L, Blumenthal DK, Masaki T, Terry CM, Cheung AK. Differential effects of imatinib on PDGF-induced proliferation and PDGF receptor signaling in human arterial and venous smooth muscle cells. *J Cell Biochem* 2006;99:1553–63.
19. Seo JM, Kim TJ, Jin YR, Han HJ, Ryu CK, Sheen YY, Kim DW, Yun YP. YSK2821, a newly synthesized indole derivative, inhibits cell proliferation and cell cycle progression via the cell cycle-related proteins by regulating phosphatidylinositol-3 kinase cascade in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2008;586:74–81.
20. Ranganna K, Yatsu FM, Hayes BE, Milton SG, Jayakumar A. Butyrate inhibits proliferation-induced proliferating cell nuclear antigen expression (PCNA) in rat vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2000;205: 149–61.
21. Park J, Ha H, Seo J, Kim MS, Kim HJ, Huh KH, et al. Mycophenolic acid inhibits platelet-derived growth factor-induced reactive oxygen species and mitogenactivated protein kinase activation in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Transpl* 2004;4:1982–90.

Abstract

Lercanidipine, a calcium channel antagonist, is currently employed in the treatment of essential hypertension and angina pectoris. The purpose of this study was to elucidate the anti-proliferative effect of lercanidipine and to investigate the molecular role of this agent. Both in vitro studies and in a balloon injury rat carotid artery model were employed to study the effect of lercanidipine on smooth muscle cell proliferation. Lercanidipine-inhibited rat vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation and migration in a dose-dependent manner following stimulation of VSMC cultures with 10% fetal bovine serum (FBS) and 20 ng/ml platelet-derived growth factor (PDGF)-BB. FBS- and PDGF-BB-stimulated intracellular Ras, MEK1/2, ERK1/2, proliferative cell nuclear antigen (PCNA), and Akt activations were significantly inhibited by lercanidipine; however, lercanidipine did not affect FBS- and PDGF-BB-induced STAT3 phosphorylation.

Lercanidipine also inhibited PDGF-receptor β chain phosphorylation and reactive oxygen species (ROS) production induced by PDGF-BB. Lercanidipine blocked the FBS-inducible progression through the G0/G1 to the S-phase of the cell cycle in synchronized cells. In vivo, 14 days after balloon injury, treatment with 3 and 10 mg/kg lercanidipine resulted in significant inhibition of the neointima/media ratio.

Suppression of neointima formation by lercanidipine was dependent on its influence on ERK1/2 phosphorylation. These results demonstrate that lercanidipine can suppress the proliferation of VSMCs via inhibiting cellular ROS, Ras-MEK1/2-ERK1/2, and PI3K-Akt pathways, and suggesting that it may have therapeutic relevance in the prevention of human restenosis.

Keywords: Lercanidipine, vascular smooth muscle cells, platelet-derived growth factor, MAP kinase, reactive oxygen species.

Поступила 24/05 – 2010

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Касумова Ф.З.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А.Алиева, кафедра внутренних болезней II, Баку

Резюме

Изучены приверженность к лечению и качество жизни при длительной монотерапии различными β -АБ (пропранололом, метопрололом, надололом, атенололом, бисопрололом и небивололом) в сравнительном аспекте у 130 мужчин с артериальной гипертензией в возрасте 30-59 лет. Использован опросник (тест Мориски — Грина) для оценки приверженности к лечению и General Well Being Questionnaire (GWBQ) для изучения качества жизни. Выявлено, что наряду с достаточной антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью и низкой частотой побочных действий, наилучшая приверженность к лечению и улучшение качества жизни отмечались при монотерапии небивололом в сравнении с другими β -АБ, самая низкая приверженность к лечению и незначительное улучшение качества жизни наблюдалась в группе больных, получавших пропранолол.

Таким образом, при длительной терапии β -АБ у больных артериальной гипертензией следует отдавать предпочтение небивололу, учитывая высокую приверженность больных к лечению и его позитивное влияние на качество жизни, особенно на сексуальную функцию у мужчин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, приверженность к лечению, качество жизни.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых значимых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), и вопросы ее медикаментозной профилактики остаются актуальной проблемой превентивной кардиологии [4, 6].

Современное лечение АГ предполагает длительный непрерывный прием антигипертензивных средств (АГС), что требует наблюдения и контроля проводимой терапии для обеспечения ее эффективности и безопасности.

При этом немаловажное значение имеют достижение высокой приверженности к лечению и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Недостаточная приверженность к лечению не только снижает эффективность проводимой терапии, но и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, способствует появлению синдрома отмены медикаментозных средств, особенно опасных и нежелательных для такой популярной группы АГС, как β -адреноблокаторы (β -АБ) [1,12]. В то же время в обеспечении высокого комплайенса немаловажное значение имеет улучшение КЖ на фоне длительного и непрерывного приема АГС. Влияние антигипертензивной терапии на КЖ и приверженность к лечению тесно связаны друг с другом и взаимообусловлены: улучшение КЖ повышает комплайнс и, наоборот, ухудшение КЖ на фоне лечения приводит к отказу от приема АГС [7].

С учетом вышеизложенного, целью нашего исследования явилось: изучить приверженность к лечению и КЖ у больных с АГ при длительной, непрерывной терапии β -АБ в сравнительном аспекте.

Материал и методы

В исследование были включены 130 мужчин с АГ в возрасте 30-59 лет (в среднем — $44,5 \pm 1,25$ лет) без сопутствующих заболеваний, требующих специального лечения. Всем больным проводился полный комплекс клинично-инструментальных и лабораторных исследований до лечения в конце 3-4 недельного плацебо-периода, затем больные рандомизировались по 5 стратификационным критериям (длительность АГ до 5 лет и больше, уровень диастолического давления до 105 мм рт.ст. и больше, наличия или отсутствия ИБС и ожирения, возраст до 50 лет и больше) и распределялись в одну из групп монотерапии β -АБ: пропранололом (23 больных), надололом (28 больных), метопрололом (21 больных), атенололом (18 больных), бисопрололом (16 больных) и небивололом (24 больных).

Анализ результатов длительного лечения и наблюдения включает данные с 1986 года по 2006 год. Оценка комплаентности больных проводилась согласно тесту Мориски-Грина на каждом приеме к врачу в течение всего периода лечения [5]. Результаты теста оценивались как удовлетворительные, если больной набирал 3 и более баллов при 4-балльной оценке ответов на вопросы тестов. Количество баллов 1 и 2 свидетельствовали о неудовлетворительном комплаинсе больных. КЖ изучалась с помощью опросника General Well Being Questionnaire (GWBQ), представляющего сокращенный вариант опросника Quality Well Being Scale [9, 10]. Примечательно, что опросник GWBQ отличается быстрой воспроизводимостью, внутренней логичностью и высокой разрешающей способностью именно у больных с АГ [10].

Таблица 1

Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне монотерапии β-адреноблокаторами

№ п/п	Название препарата и количество обследованных n=130	Продолжительность лечения (в годах) M±m	Дозы препарата (мг/сутки) M±m	САД мм рт.ст. M ± m		ДАД мм рт.ст. M ± m		ЧСС M ± m	
				До лечения (p ₁ -период)	В конце лечения	До лечения (p ₁ -период)	После лечения	До лечения (p ₁ -период)	В конце лечения
I.	Пропранолол (n=23)	5,2±0,5	121,1 ± 9,2	158,4±2,6	144,3±2,8*	106,7±4,2	96,5±3,6*	82,3±1,4	74,7±2,2*
II.	Надолол (n=28)	4,6 ± 1,2	102,4±10,02	160,8±3,2	140,5±1,2*	108,5±3,4	94,3±1,9**	83,2±2,1	64,1±1,4***
III.	Метопролол (n= 21)	6,7 ± 1,02	98,4 ± 4,6	156,5±1,4	138,8±3,4**	104,2±2,1	92,3±2,4*	80,8±3,1	74,5±1,8*
IV.	Атенолол (n=18)	7,3 ± 2,01	76,5 ± 3,9	162,3±2,7	130,9±2,9***	102,3±3,3	90,8±3,4*	78,3±1,8	70,2±1,5*
V.	Небиволол (n=24)	5,02±1,3	5,0± 0,00	154,2±3,01	136,5±1,7***	105,1±1,1	90,2±2,6*	80,5±1,6	73,5±1,03*
VI.	Бисопролол (n=16)	4,2±1,1	7,6 ± 1,03	161,5±2,1	134,8±3,3***	101,6±2,8	86,4±1,7*	79,5±3,2	71,4±2,06*

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001, где “p” — достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивный и отрицательный хронотропный эффект β-АБ представлен в табл. 1, из которой видно, что в целом при монотерапии все изученные β-адреноблокаторы имели достаточный гипотензивный эффект, однако целевые уровни артериального давления (АД) были достигнуты при лечении атенололом, небивололом и бисопрололом, менее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался у пропранолола по сравнению с другими β-адреноблокаторами. Отрицательный хронотропный эффект в большей степени проявлялся у надолола, остальные β-адреноблокаторы в одинаковой степени урежали частоту сердечных сокращений.

Приверженность больных к лечению β-АБ представлена на рис. 1.

Следует отметить, что удовлетворительной приверженностью, оцененной данным способом, является достижение 80% и более [11].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наибольшее количество больных, набравших максимальное количество баллов — 4, было в группе, лечившихся небивололом (66,7%), наименьшее — в группе пропранолола (21,7%). При суммировании удовлетворительных (3+4) и неудовлетворительных баллов (1+2) оказалось, что только в группе небиволола и бисопролола приверженность больных к лечению была высокой, поскольку превышала 80% (87,5% и 81,3% соответственно) (рис. 1). Наименьший комплаинс наблюдался в группе пациентов, принимавших пропранолол (43,5%). Вероятно, здесь сказалась не только относительно худшая переносимость препарата (особенно отрицательное влияние на сексуальную функцию), но и частота его применения — 2 раза в день, а у части больных — не по

одной, а по 2 таблетки в день (при дозе 160мг/сутки).

Кроме того, сравнительно долгий подбор эффективной суточной дозы также снижал доверие к лечебному действию препарата и часто служил причиной пропуска его приема.

Несмотря на однократный прием в сутки, недостаточная приверженность наблюдалась в группе больных, получавших надолол и атенолол. Более высокая частота побочных действий надолола (особенно бронхообструктивный синдром вследствие его некардиоселективности) и необходимость приема большого количества таблеток (от 2 до 4 — при суточных дозах надолола составляла 80мг в таблетке) также снижал комплаинс больных.

Примерно одинаковой, но тоже в целом неудовлетворительной, была приверженность к лечению метопрололом и атенололом (71,4% и 72,2% соответственно) (рис. 1).

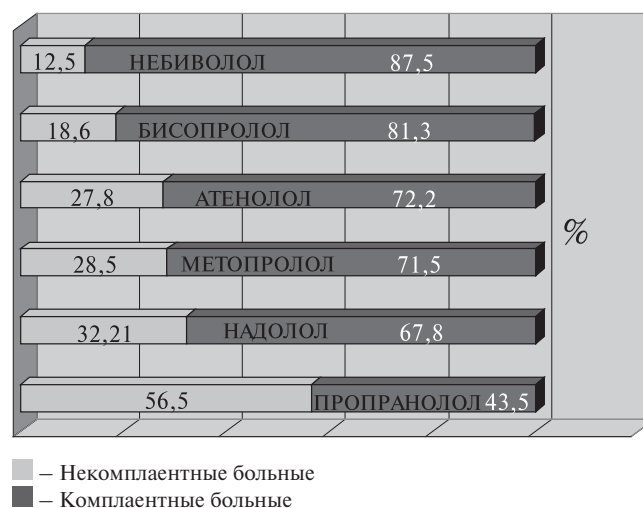


Рис. 1. Комплаентность больных с АГ при монотерапии β-АБ.

Таблица 2

**Динамика показателей качества жизни по данным опросника GWBQ
на фоне монотерапии β-адреноблокаторами (n=130; M±m в баллах)**

Шкалы GWBQ	Пропранолол (n=23)		Надолол (n=28)		Атенолол (n=18)	
	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
Физическое самочувствие	2,38± 0,05	2,48± 0,03*	2,44± 0,06	3,02± 0,04*	2,36± 0,02	3,01± 0,07*
Работоспособность	2,21± 0,01	2,36± 0,02	2,18± 0,04	2,56± 0,02**	2,29± 0,07	2,86± 0,04*
Психологическое самочувствие положительное	2,08± 0,02	2,16± 0,01*	2,23± 0,05	2,38± 0,05*	2,76± 0,05	2,66± 0,06
Психологическое самочувствие отрицательное	2,18± 0,03	2,20± 0,04	2,14± 0,02	2,18± 0,03	2,31± 0,03	2,28± 0,02
Психологические способности	2,21± 0,04	2,32± 0,01	2,13± 0,03	2,33± 0,06	2,48± 0,04	2,36± 0,03
Межличностные отношения	2,01± 0,03	2,21± 0,02*	2,33± 0,01	2,38± 0,03	2,75± 0,06	2,51± 0,04
Социальные способности	2,13± 0,05	2,09± 0,04	2,19± 0,02	2,21± 0,04	2,09± 0,02	2,31± 0,07
Сексуальные функции	3,02± 0,05	1,01± 0,02**	2,38± 0,04	2,40± 0,05	2,56± 0,04	2,01± 0,02*
Настроение за последнюю неделю до визита	3,25± 0,01	3,05± 0,06	3,02± 0,02	3,32± 0,07	2,38± 0,01	2,41± 0,08
Самочувствие за последнюю неделю до визита	1,38± 0,05	1,21± 0,02	2,78± 0,04	3,01± 0,06	1,86± 0,02	1,77± 0,04

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, где “p” – достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

Шкалы GWBQ	Метопролол (n=21)		Небиволол (n=24)		Бисопролол (n=16)	
	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
Физическое самочувствие	2,01± 0,07	2,56± 0,05*	2,21± 0,02	3,06± 0,05*	2,28± 0,01	2,96± 0,03*
Работоспособность	2,49± 0,04	2,84± 0,02*	1,96± 0,04	2,76± 0,06*	2,01± 0,03	2,89± 0,03**
Психологическое самочувствие положительное	1,96± 0,01	2,28± 0,03*	2,26± 0,07	2,94± 0,05*	2,38± 0,07	2,78± 0,05*
Психологическое самочувствие отрицательное	2,35± 0,02	2,06± 0,04*	2,41± 0,02	2,01± 0,04*	2,76± 0,03	2,01± 0,04*
Психологические способности	2,51± 0,05	2,66± 0,01*	2,48± 0,03	2,96± 0,08	2,55± 0,05	2,66± 0,04
Межличностные отношения	2,49± 0,06	2,36± 0,04	2,88± 0,07	2,76± 0,02	2,81± 0,04	2,90± 0,03
Социальные способности	2,46± 0,01	2,52± 0,03	2,48± 0,03	2,56± 0,04	2,71± 0,06	2,68± 0,08
Сексуальные функции	2,78± 0,07	2,62± 0,02	3,02± 0,02	3,52± 0,05*	3,56± 0,06	3,78± 0,02*
Настроение за последнюю неделю до визита	2,64± 0,05	2,45± 0,05	3,31± 0,08	3,38± 0,07	3,71± 0,06	3,92± 0,04
Самочувствие за последнюю неделю до визита	1,86± 0,01	1,74± 0,05	3,21± 0,03	3,67± 0,07	3,77± 0,04	3,82± 0,08

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, где “p” – достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

И только при приеме двух β-АБ, а именно – небиволола и бисопролола – больные продемонстрировали высокую приверженность к лечению. Об отличной переносимости и хорошей восприимчивости больных к терапии небивололом при длительном применении сообщалось в пяти открытых и одном двойном слепом исследовании [3].

Благодаря дополнительным свойствам, особенно антиоксидантному и антипролиферативному действию, в частности, небиволола, β-блокаторы третьего поколения превосходят классические β-АБ, не только при коротком, но и при длительном их применении [8]. Двойной механизм действия – высокоселективная блокада β1-адренорецепторов

и вазодилатация – основной фактор хорошей переносимости небиволола [3,8]. Мета-анализ 15 крупных рандомизированных многоцентровых исследований с участием 35 тысяч больных показал, что селективные β-АБ (в частности, небиволол) существенно реже обладают побочными эффектами в сравнении с неселективными, а наиболее частыми побочными действиями их являются сексуальная дисфункция, усталость, депрессия, что зачастую и служит причиной отказа от лечения [2].

Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: наименьшее число побочных эффектов и наилучшая приверженность к лечению отмечена при приеме небиволола по сравнению с другими β-АБ.

Шкала показателей качества жизни.	VIII	Сексуальная способность	—	Пропранолол	0	Надолол	—	Атенолол	—	Метопролол	++	Небиволол	+	Бисопролол
	VII	Социальная способность	0		0		0		+		++		++	
	VI	Социальное самочувствие	0		0		0		0		0		0	
	V	Психологическое способность	0		+		0		++		++		+++	
	IV	Психологическое самочувствие отрицательное	0		0		0		0		0		0	
	III	Психологическое самочувствие положительное	0		+		+		++		++		++	
	II	Работоспособность	+		++		+		+		+++		+++	
	I	Жалобы и отношение к ним	++		++		++		++		++		++	

+++

 — Значительная положительная динамика (p<0,001)

+

 — Слабая динамика (p<0,05)

++

 — Умеренная динамика (p<0,01)

0

 — Нет динамики

—

 — Отрицательная динамика

Рис. 2. Изменения качества жизни при монотерапии β-адреноблокаторами (n=130) в сравнении с показателями в конце плацебо-периода.

Нет сомнений, что одним из факторов, поддерживающих высокую приверженность к лечению у больных с АГ, является улучшение КЖ на фоне длительной антигипертензивной терапии. Результаты исследования КЖ у обследованных больных на фоне лечения β-АБ представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ изменений КЖ при монотерапии различными β-АБ показал, что наилучшие параметры КЖ выявлены при лечении небивололом, затем бисопрололом, далее следуют метопролол, надолл, атенолол и, в меньшей степени, положительное влияние на КЖ наблюдается у пропранолола (рис. 2).

Результаты нашего исследования показали, что при лечении β-АБ преимущественно улучшаются физическое самочувствие и работоспособность, в меньшей степени — психическое самочувствие и психологические способности, β-АБ не оказывают влияние на социальные способности, в то же время отрицательно влияют на сексуальную функцию у мужчин, за исключением небиволола и в несколько меньшей степени — бисопролола (рис. 2).

Литература

- Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // Артериальная гипертензия, 2004; 3 (Т10): 2-7.
- Марцевич С.Ю. β-адреноблокаторы. Принцип терапии в свете международных рекомендаций // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(4): 4-9.
- Небилет (небиволол) — третье поколение блокаторов β-адренорецепторов. Дайджест. Украинск. Медичний гасовис 2000; 1 (15): 45-48.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // J. Hypertens 2004; 22(1): 11-19
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med.Care, 1986; 24: 67-73.
- Haiar J., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000 // JAMA 2003; 290 (2); 199-206.
- Hosic J., Wiklund J. Managing hypertension in general practice: can we do better? // J. Human Hypertension, 1995; 9: S15-S18.
- Jansen P.M. Zeitz. O., Hasenfuss G.Y. Trans and sustained impacts of hydroxyl radical on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol // Eur. J.Pharm.col. 1999; 366(2-3):223-232.
- Siegrist J., Jung A. Conceptual and methodologist problem in research on the quality of life in clinical medicine // Soc. Sci. Med 1989; 29(3):46.
- Siegrist J., Junge A., Funfstuck G. // Med.Welt — 1991, Bd 42 — S.133-138.
- Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients // Blood pressure, 2001; 10: 62-73.
- Waeber B., Burnier V., Brunner H.R. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients // J.Cardiovasc. Pharmacol, 2000; 36 (suppl — 3): S23-S26.

Выводы

Подытоживая результаты длительной, многолетней непрерывной монотерапии различными β-АБ можно констатировать, что наряду со стабильной антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, относительно низкой частотой побочных действий разные β-АБ неодинаково влияют на КЖ и приверженность больных к лечению. Наибольший комплаинс и улучшение КЖ отмечается у пациентов принимающих небиволол, наименьший — у лечившихся пропранололом.

Учитывая вышеизложенное, во избежание ухудшения КЖ больных с АГ, а также для достижения высокого комплаинса больных к проводимой терапии с учетом достаточно эффективной антигипертензивной активности, хорошей переносимости с относительно низкой частотой побочных действий при монотерапии β-АБ следует отдавать предпочтение современному суперселективному препарату с NO-релаксирующей способностью — небивололу.

В исследовании использовался оригинальный небиволол Берлин-Хеми/Менарини — Небилет.

Abstract

Treatment compliance and quality of life (QoL) in long-term monotherapy with various beta-adrenoblockers, BAB (propranolol, metoprolol, nadolol, atenolol, bisoprolol, and nebivolol) were compared in 130 men with arterial hypertension (AH), aged 30-59 years. Treatment compliance was assessed using the Morisky-Green test, and QoL – the General Well Being Questionnaire (GWBQ).

Together with good antihypertensive effectiveness, tolerability, and low incidence of adverse effects, nebivolol demonstrated the best treatment compliance and QoL improvement, compared to the other BAB. The lowest treatment compliance and minimal QoL improvement were observed in patients receiving propranolol.

Therefore, in long-term BAB monotherapy among AH patients, nebivolol is a medication of choice, due to high treatment compliance and positive effects on QoL (in particular, on sexual function in men).

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, treatment compliance, quality of life.

Поступила 20/07-2009

ПЕРСПЕКТИВЫ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Суроткина С.А., Котляров А.А. *, Селезнева Н.М., Ефремова Е.Н.

Кафедра госпитальной терапии, медицинский институт, ГОУ ВПО «МГУ им Н.П.Огарева», Саранск

Резюме

Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности применения кардиоцитопротектора мексикора у пациентов с хроническим легочным сердцем (ХЛС). В исследование включено 57 пациентов в возрасте 38 – 80 лет с ХЛС. Пациенты были разделены на 4 группы. Больные I группы (n=16) получали базисную терапию бронхо-легочной патологии, II группы (n=20) – дополнительно мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней, пациенты III группы (n=10) наряду с базисной терапией – верапамил в дозе 80–240 мг в сутки в течение 10 дней, IV группы (n=11) – верапамил в дозе 80–240 мг в сутки и мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней. Всем пациентам проводилось: ежедневное измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, тест с 6-ти минутной ходьбой, спирография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, цветное доплеровское сканирование общих и внутренних сонных артерий. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение мексикора в схему лечения больных с ХЛС повышает эффективность терапии как основного, так и сопутствующих заболеваний и синдромов (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца). Кроме того, мексикор увеличивает эффективность и безопасность терапии верапамилом данной категории больных, усиливая его антигипертензивную и антиаритмическую активность, уменьшая негативное влияние на параметры внутри-сердечной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, функция внешнего дыхания, мексикор, верапамил.

Хроническое легочное сердце (ХЛС) является тяжелым осложнением хронических заболеваний бронхо-легочной системы, определяет клинику, течение и прогноз заболевания, приводит к ранней инвалидизации больных и служит частой причиной летальных исходов [1,10]. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает второе место в структуре общей смертности больных хронической обструктивной болезнью легких, уступая лишь дыхательной недостаточности [4,11]. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия очевидные успехи в терапии ХЛС, смертность больных остаётся высокой. При наличии развернутой клинической картины ХЛС двухлетняя выживаемость составляет 45% и продолжительность жизни больных, в среднем, колеблется от 1,3 до 3,8 лет [6].

В последние годы в рамках медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний все большее значение придается миокардиальной и эндотелиальной цитопротекции [2,5]. Главным патогенетическим фактором развития ХЛС у больных с хронической бронхо-легочной патологией является наличие гипоксии и гиперкапнии, и как следствие, нарушение метаболизма кардиомиоцитов [3,4,9]. Поэтому представляется патогенетически обоснованным использование у таких больных средств, способных повышать эффективность утилизации миокардом кислорода, оптимизировать энергообменные процессы и восстанавливать функциональную активность клеток [2,7,8].

Цель исследования – изучить влияние кардиоцитопротектора мексикора на эффективность и безопасность терапии пациентов с хроническим легочным сердцем.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние терапии мексикором на эффективность лечения бронхо-легочной и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническим легочным сердцем;
2. Исследовать эффективность и безопасность комбинации верапамила и мексикора при лечении пациентов с хроническим легочным сердцем.

Материал и методы

В исследование включено 57 пациентов в возрасте от 38 до 80 лет с ХЛС, развившимся на фоне хронического обструктивного бронхита (ХОБ), бронхиальной астмы (БА), бронхоэктатической болезни (БЭБ) и саркоидоза легких. Пациенты были разделены на 4 группы. Больным I группы (n=16) проводилась обычная (базисная) терапия бронхо-легочной патологии: ингаляционные бронхолитики; метилксантины; отхаркивающие средства; системные, пероральные и ингаляционные гормональные препараты; диуретики; антибактериальные средства. Пациентам II группы (n=20) дополнительно назначали мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней. Пациенты III группы (n=10) наряду с базисной терапией бронхо-легочной патологии, получали верапамил в дозе 80–240 мг в сутки. IV группе пациентов (n=11) назначали верапамил в дозе 80–240 мг в сутки

Таблица 1

Краткая характеристика групп пациентов

Группа	Количество	Возраст, лет	Длительность ХЛС, лет	Проводимая терапия
I	16	57±12	5±1,2	Базисная терапия бронхо-легочной патологии
II	20	58±11	5±1,7	Базисная терапия+Мексикор® в/в 300 мг/сут.
III	10	63±12	5±1,5	Базисная терапия+верапамил (80-240 мг/сут)
IV	11	66±10	5±2	Базисная терапия+Мексикор® в/в 300 мг/сут.+верапамил (80-240 мг/сут)

и мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней дополнительно к базисной терапии (табл. 1).

Все больные с сопутствующими ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в стационаре получали нитраты (нитро-сорбид 30 мг, эринит 6 мг в сутки), ингибиторы АПФ (эналаприл 5–20 мг, листрил 2,5–10 мг в сутки), гипотиазид 12,5–25 мг в сутки, кордин-ретард 40–80 мг в сутки.

Сравнивались результаты лечения в I и II, III и IV группах пациентов. Всем больным были проведены исследования артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), переносимости физической нагрузки в тесте с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ); спирография – изучалась функция внешнего дыхания (ФВД) по следующим показателям: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно, максимальные объемные скорости потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ – 25, 50 и 75% (МОС 25%, МОС 50%, МОС 75%). Проводили также холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) – оценивали размеры аорты, левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ, давление в легочной артерии (Рра) – цветное доплеровское сканирование (ЦДС) общих и внутренних сонных артерий (ОСА и ВСА) – изучалась толщина интимы сосудов. Перечисленные исследования выполнялись при поступлении в стационар и на 10-й день лечения.

Статистическую обработку, полученных результатов проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) при 5% уровне значимости.

Результаты

В I группе 12 мужчин и 4 женщины, средний возраст пациентов – 57±12 лет, давность бронхо-легочной патологии в среднем составила 18±8 лет. Стаж курения больных составил 35±14 лет. Во II группе 13 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 58±11 лет, давность заболеваний, приведших к формированию ХЛС – 21±9 лет. Стаж курения больных – 41±15 лет. В III группе – 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 63±12 лет, давность бронхо-легочной патологии – 23±16 лет. Стаж курения – 41±18 лет. В IV группе 8 мужчин и 3 женщины, средний возраст пациентов – 66±10 лет, давность заболеваний – 18±10 лет. Стаж курения – 46±12 лет. Во всех группах давность развития ХЛС в среднем составила 5 лет.

В I группе у 6-ти пациентов (38%) имелась стенокардия напряжения (СН) II–III ФК, у 3-х из них (20%) ИБС сочеталась с АГ II–III ст., у 4 пациентов (25%) выявлена изолированная АГ II–III ст. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IФК наблюдалась у одного пациента, ХСН IIФК – у 6, ХСН IIIФК – у 9.

Во II группе у 5-ти пациентов (25%) диагностирована СН II–III ФК в сочетании с АГ II–III ст., у 7-ми (35%) – изолированная АГ II–III ст. ХСН IФК наблюдалась у 3 больных, ХСН IIФК – у 10, ХСН IIIФК – у 7.

В III группе 7 пациентов (70%) имели сочетание СН II–III ФК и АГ II–III ст., 3 (30%) – изолированную АГ II–III ст.; ХСН IIФК диагностирована у 6 пациентов, ХСН IIIФК – у 4.

В IV группе у 6-ти пациентов (55%) диагностирована СН II–III ФК в сочетании с АГ II–III ст., у 2-х (18%) – изолированная АГ II–III ст.; ХСН IIФК имела у 1 больного, ХСН IIIФК – у 10.

При поступлении в стационар в ходе 24-часового динамического ЭКГ-мониторирования у больных

Таблица 2

Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
САД, мм рт. ст.	127,8±4,5	116,3±4,9	141,3±4,8	122,4±3,2*
ДАД, мм рт. ст.	83,1±3,5	72,2±3,9*	89±3	75,4±2,2*
ЧСС, уд. в мин.	81,5±2,3	84,3±2,6	86±1,9	78,6±1,9*

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при p<0,05.

Таблица 3

Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	I-я группа		II-я группа	
Аорта, см	3,14±0,11	3,13±0,11	3,25±0,09	3,24±0,09
ЛП, см	3,5±0,11	3,5±0,12	3,69±0,09	3,6±0,08
КДРЛЖ, см	4,83±0,12	4,82±0,12	5,22±0,14	4,95±0,12*
КСРЛЖ, см	3,27±0,1	3,26±0,11	3,39±0,13	3,13±0,11*
ФВ %	60,7±2,2	61,3±2,1	62,4±1,8	67,5±1,6*
МЖП, см	1,05±0,04	1,06±0,03	1,16±0,03	1,14±0,03
ЗСЛЖ, см	1,08±0,06	1,09±0,06	1,06±0,03	1,03±0,02
ПЖ, см	3,16±0,1	3,13±0,13	3,13±0,07	2,95±0,08*
Рра, мм рт. ст.	28,9±1,4	28,2±1,4	31,1±1,5	26,9±1,5*

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

Таблица 4

Результаты 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	I-я группа		II-я группа	
ЧСС max, уд./мин.	131±5,8	132,4±5,3	140,7±3,4	119,8±2,9*
ЧСС min, уд./мин.	54,1±3,3	53,8±3,5	55,7±3,3	49,2±1,3
ЧСС ср, уд./мин.	85,9±4	88,9±4	84,8±3,6	74,5±2*
Количество НЖЭ	2435,1±1687,8	2251,4±1664,7	528,2±203,9	234,9±93,2*
Парные НЖЭ	70,2±51,9	59,4±50	25,2±12,1	9,8±5,9*
Групповые НЖЭ	11,2±6,5	16,4±8,6	13,8±8,8	7±5,6*
Количество ЖЭ	223,7±83,1	211,9±75,3	199,7±75,2	89±44,6*
Парные ЖЭ	3,1±2,6	3,1±2,2	6,3±5,7	0,9±0,8*
Бигеминии	18,3±8,8	19,8±8,6	29,6±19,8	7,3±5,2*
Тригеминии	1556,4±1563,8	1547,1±1560,7	33,9±15,2	15±8,5*
Сочетание НЖЭ и ЖЭ	24,6±18	23,6±17,3	7,2±4,7	2,1±1,3*
Количество эпизодов НЖТ	17,7±13,2	12,9±11,5	6,3±3	2,4±1,2*
Количество эпизодов ЖТ	0	0	58,5±83,3	16,5±23,3

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

во всех группах были зарегистрированы разнообразные по локализации и характеру НРС (100%).

При ежедневной регистрации АД у пациентов I группы отмечено недостоверное снижение систолического АД (САД) со $127,8 \pm 4,5$ до $116,3 \pm 4,9$ мм рт. ст. (9%), достоверное снижение диастолического АД — с $83,1 \pm 3,5$ до $72,2 \pm 3,9$ мм рт. ст. (13%) на 10-й день исследования, наблюдалось недостоверное увеличение ЧСС с $81,5 \pm 2,3$ до $84,3 \pm 2,6$ уд. в мин (2%) (табл. 2). При проведении ТШХ в день поступления пройденное пациентами расстояние составило $254,9 \pm 26,2$ м., через 10 дней лечения $258,8 \pm 26,2$ м (1,7%, $p > 0,05$).

У пациентов II группы установлено достоверное снижение уровня САД со $141,3 \pm 4,8$ до $122,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. (13%, $p < 0,05$), достоверные различия наблюдались с 6-го дня исследования, уровня ДАД — с 89 ± 3 до $75,4 \pm 2,2$ мм рт. ст (13%, $p < 0,05$), достоверность различий — с 4-го дня пребывания в стационаре, ЧСС достоверно уменьшилась с $86 \pm 1,9$ до $78,6 \pm 1,9$ уд. в мин. (8%, $p < 0,05$), достоверность была выявлена уже

со 2-го дня лечения (табл.2). По результатам ТШХ выявлено достоверное увеличение пройденного расстояния по сравнению с исходным как в абсолютных (с $292,2 \pm 23,3$ до $372 \pm 22,1$ м), так и в относительных значениях (на 32%).

По данным ЭхоКГ, у пациентов I группы через 10 дней лечения показатели внутрисердечной гемодинамики не изменились (табл.3).

У пациентов II группы КДР ЛЖ уменьшился на 5% ($p < 0,05$), КСР ЛЖ — на 7% ($p < 0,05$), МЖП и ЗСЛЖ уменьшились на 0,02 см и 0,03 см соответственно ($p > 0,05$), величина ФВ ЛЖ достоверно увеличилась с $62,4 \pm 1,8$ до $67,5 \pm 1,6\%$ в абсолютном значении и в относительном — на 9%. Размеры ПЖ сократились на 0,18 см (5,4%, $p < 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение Рра с $31,1 \pm 1,5$ до $26,9 \pm 1,5$ (13,6%), как в абсолютном, так и относительном значениях (табл. 3).

По данным ХМ ЭКГ, у пациентов I группы на момент поступления были выявлены следующие НРС: у 10 (63%) пациентов наджелудочковые и желу-

Таблица 5

Динамика показателей ФВД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	I-я группа		II-я группа	
ЖЕЛ, л	52,3±5,2	58±6,2*	55±3,6	62,7±3,9*
ФЖЕЛ, л/с	43±5,9	43,8±5,1	36,8±3,4	48,4±4,8*
ОФВ ₁	43,7±6,4	42,8±6,4	38,6±4	50,9±4,7*
Индекс Тиффно, %	81,1±7,6	70,6±6,7	71,9±5,6	78,1±5,2
МОС 25%, л/с	40,4±8	49,9±11	60,8±9,7	74,5±10,7*
МОС 50%, л/с	34,1±6,6	33,9±6,9	34,3±4,5	41,3±4,8*
МОС 75%, л/с	33,1±6,5	30,8±5,4	36,1±5,3	39,4±5,3*

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

Таблица 6

Динамика САД и ДАД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	III-я группа		IV-я группа	
САД мм рт. ст.	148,5±9,1	125±3,1*	140,7±5,2	117,7±2,8*
ДАД мм рт. ст.	91±5,3	79±1,9*	87,7±4,1	71,8±2,5*
ЧСС, уд. в мин.	92,7±1,9	79,3±1,8*	87,4±3,1	71,3±2,7 *

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

дочковые экстрасистолы (НЖЭ и ЖЭ), у 4 (25%) – НЖЭ, у 2 (13%) – ЖЭ; наряду с вышеперечисленными НРС у 7 (44%) наблюдались эпизоды наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

На фоне лечения наблюдалось недостоверное снижение минимальной ЧСС с $54,1 \pm 3,3$ до $53,8 \pm 3,5$ уд. в мин, увеличение максимальной ЧСС со $131 \pm 5,8$ до $132,4 \pm 5,3$ уд. в мин, средней ЧСС – с $85,9 \pm 4$ до $88,9 \pm 4$ уд. в мин (табл. 4).

К 10 дню лечения в стационаре у больных данной группы сохранялись все НРС, выявленные на момент поступления. Базисная терапия достоверно не повлияла на их количество. Число НЖЭ уменьшилось на 8%, парных НЖЭ – на 0,5%, групповых – на 8%, ЖЭ – на 8%, парных ЖЭ – на 6%. Наблюдалось увеличение количества сочетанных НЭ и ЖЭ – на 13%. Частота аллоритмий по типу бигеминии увеличилась на 8%, по типу тригеминии уменьшилась на 9%. Количество пароксизмов НЖТ уменьшилось на 7% (табл. 4).

Во II группе на момент поступления у 18 (90%) больных наблюдались НРС по типу НЖЭ и ЖЭ, при этом у двоих из них в анамнезе имелась пароксизмальная фибрилляция предсердий (ПФП), у 2 (10%) пациентов были выявлены НЖЭ, у 11 (55%) – НЖТ. Эпизоды неустойчивой ЖТ были установлены у двух больных данной группы.

На фоне дополнительной метаболической терапии мексикором (300 мг/сут) выявлено снижение максимальной ЧСС со $140,7 \pm 3,4$ до $119,8 \pm 2,9$ уд. в мин ($p < 0,05$), средней – с $84,8 \pm 3,6$ до $74,5 \pm 2$ уд. в мин ($p < 0,05$), минимальная ЧСС снизилась

с $55,7 \pm 3,3$ до $49,2 \pm 1,3$ уд. в мин ($p > 0,05$). Количество НЖЭ уменьшилось на 54% ($p < 0,05$), парных НЖЭ – на 52% ($p < 0,05$), групповых – на 34% ($p < 0,05$). Полное исчезновение “пробежек” НЖТ отмечалось у 5 (45%) из 11 больных, у остальных пациентов количество пароксизмов сократилось на 44% ($p < 0,05$). Установлено уменьшение эпизодов НЖЭ и ЖЭ по типу бигеминии на 42% ($p < 0,05$), по типу тригеминии – на 39% ($p < 0,05$) (табл. 4).

Для оценки эффективности терапии желудочковых аритмий (ЖА) использовали критерии, предлагаемые L. Horovitz (1989) и усовершенствованные B. Lown (1990).

У больных II группы с ЖА общее количество ЖЭ уменьшилось со $199,7 \pm 75,2$ до $89 \pm 44,6$ /сут, то есть на 55%. У 3 больных наблюдалось полное исчезновение парных ЖЭ, у двоих из 5 их количество уменьшилось на 86%; эффективность по одному критерию достигнута у 3 (15%) из 20 больных с ЖА. Пароксизмы ЖТ исходно были выявлены у 2-х пациентов, при этом полное их исчезновение наблюдалось лишь у одного больного, у второго больного количество ЖТ недостоверно уменьшилось на 72%. Сочетание НЖЭ и ЖЭ уменьшилось на 25% ($p < 0,05$) (табл. 4).

По данным спирографии, в I-й группе на фоне лечения достоверно увеличилась лишь величина ЖЕЛ на 11% ($p < 0,05$), остальные показатели изменились недостоверно (табл. 5).

Во 2-ой группе выявлено увеличение следующих показателей ФВД: ЖЕЛ увеличилась на 18% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ – на 45% ($p < 0,05$), ОФВ₁ – на 44% ($p < 0,05$),

Таблица 7

Изменение параметров ЭхоКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	III-я группа		IV-я группа	
Аорта, см	3,45±0,15	3,45±0,13	3,75±0,18	3,66±0,17
ЛП, см	3,52±0,14	3,64±0,13	3,82±0,2	3,87±0,19
КДРЛЖ, см	5,01±0,18	5,03±0,13	5,26±0,23	5,01±0,17*
КСРЛЖ, см	3,35±0,18	3,46±0,15	3,32±0,23	3,14±0,24*
ФВ %	59±2,1	58,4±1,7	62,5±3,2	69±3,1*
МЖП, см	1,24±0,08	1,26±0,08	1,09±0,05	1,08±0,05
ЗСЛЖ, см	1,14±0,07	1,2±0,06	1,01±0,05	1±0,05
ПЖ, см	3,06±0,1	3,06±0,11	3,18±0,16	3,03±0,1*
Рра, мм рт. ст.	29,5±1,2	28,8±1,2	34,8±1,4	28,2±1,3*

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

индекс Тиффно вырос на 16% ($p > 0,05$), МОС 25 – на 31% ($p < 0,05$), МОС 50 – на 50% ($p < 0,05$), МОС 75 – на 30% ($p < 0,05$) (табл. 5).

По данным ЦДС сонных артерий, у больных I-й группы не было выявлено изменения толщины интимы-меди правых и левых ОСА и ВСА. Толщина интимы сосудов у больных II-й группы на фоне терапии мексикором изменялась следующим образом: правой ОСА – с $1,5 \pm 0,18$ до $1,26 \pm 0,19$ мм (17%, $p < 0,05$), левой ОСА – с $1,67 \pm 0,21$ мм до $1,35 \pm 0,21$ мм (19%, $p > 0,05$), правой ВСА – с $1,59 \pm 0,19$ до $1,38 \pm 0,16$ (12%, $p < 0,05$), левой ВСА – с $1,76 \pm 0,27$ до $1,57 \pm 0,21$ (9%, $p < 0,05$).

У пациентов III группы через 10 дней лечения верапамилом установлено снижение уровня САД со $148,5 \pm 9,1$ до $125 \pm 3,1$ мм рт. ст. (16%, $p < 0,05$), при этом достоверные различия наблюдались с 5-го дня исследования, уровня ДАД – с $91 \pm 5,3$ до $79 \pm 1,9$ мм рт. ст. (13%, $p < 0,05$), достоверное снижение – с 6-го дня пребывания в стационаре, ЧСС уменьшилась с $92,7 \pm 1,9$ до $79,3 \pm 1,8$ уд. в мин (14%, $p < 0,05$), достоверность различий по сравнению с исходными значениями наблюдалась со 2-го дня лечения (табл. 6). По результатам ТШХ, выявлено достоверное увеличение пройденного расстояния по сравнению с исходным с $272,2 \pm 27,9$ до $289 \pm 28,7$ м (на 7%, $p < 0,05$).

У пациентов IV группы к 10 дню лечения также установлено достоверное снижение уровня САД со $140,7 \pm 5,2$ до $117,7 \pm 2,8$ мм рт. ст. (на 16%, $p < 0,05$), достоверность различий по сравнению с исходными цифрами САД – с 3-го дня исследования, уровня ДАД – с $87,7 \pm 4,1$ до $71,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. (18%, $p < 0,05$) достоверность различий – с 3-го дня лечения, ЧСС достоверно уменьшилась с $87,4 \pm 3,1$ до $71,3 \pm 2,7$ уд. в мин. (18%, $p < 0,05$), достоверное снижение – с 3-го дня лечения (табл. 6). По результатам ТШХ выявлено увеличение пройденного расстояния по сравнению с исходным как в абсолютных (со $188,2 \pm 19,8$ до $245,2 \pm 20,3$ м), так и в относительных значениях (на 31%, $p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ, у пациентов III группы через 10 дней лечения показатели внутрисердечной гемодинамики достоверно не изменились (табл. 7).

У пациентов IV группы после курсового лечения, включавшего применение верапамила и мексикора, КДР ЛЖ уменьшился на 4% ($p < 0,05$), КСР ЛЖ – на 6% ($p < 0,05$), величина ФВ ЛЖ увеличилась на 11% ($p < 0,05$). Размеры ПЖ сократились на 0,15 см (4%, $p > 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение Рра в абсолютных (с $34,8 \pm 1,4$ до $28,2 \pm 1,3$ мм рт. ст.) и в относительных значениях (на 19%, $p < 0,05$).

По данным ХМ ЭКГ, в III группе на момент поступления у 8 (80%) пациентов наблюдались НЖЭ и ЖЭ, у 1 (10%) – НЖЭ, у 1 (10%) – ЖЭ. На фоне лечения наблюдалось недостоверное снижение минимальной ЧСС с $56,5 \pm 3,8$ до $52,1 \pm 3,3$ уд. в мин, максимальной ЧСС – со $122,9 \pm 7$ до $118,2 \pm 6,8$ уд. в мин, средней ЧСС – с $85,4 \pm 3,7$ до $84,6 \pm 3,4$ уд. в мин. Выявлено недостоверное снижение количества аритмий: число одиночных НЖЭ уменьшилось на 8%, групповых – на 36%, частота аллоритмий по типу бигеминии и тригеминии уменьшилась на 25%. Пароксизмы НЖТ исчезли у 4-х больных из 5-ти, у одного пациента их количество сократилось на 67% (табл. 8).

У больных с ЖА наблюдали уменьшение общего количества одиночных ЖЭ со $150,8 \pm 64,1$ до $74,6 \pm 42,6$, что составило 51%. Парные ЖЭ исходно выявлены у 2 пациентов. На фоне лечения у одного больного их количество уменьшилось на 67% и не изменилось у второго. Пароксизмы ЖТ исходно были выявлены у 1-го пациента, через 10 дней лечения их количество уменьшилось на 70%. Эффективность лечения не достигнута ни по одному критерию L. Horovitz–B. Lown (табл. 8).

В IV группе у 9 (90%) больных выявлены НЖЭ и ЖЭ, у 1 (10%) – НЖЭ у 5 (50%) – пароксизмы НЖТ. На фоне приема верапамила и включения в схему лечения мексикора выявлено достоверное

Таблица 8

Результаты 24-часового холтеровского мониторингирования ЭКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	III-я группа		IV-я группа	
ЧСС max, уд./мин.	122,9±7	118,2±6,8	132±7,4	107,4±2,9
ЧСС min, уд./мин.	56,5±3,8	52,1±3,3	61,5±5,1	48,5±1,8
ЧСС ср, уд./мин.	85,4±3,7	84,6±3,4	93,8±6	75,1±2,3
Количество НЖЭ	1655,3±1435,3	195,2±108,8	1590,7±692,5	806,8±671,8*
Парные НЖЭ	0	0	52,4±28,4	3,7±1,9*
Групповые НЖЭ	20,2±12,6	9,4±9,2	51,3±40,4	11±9,9*
Количество ЖЭ	150,8±64,1	74,6±42,6	847,7±741,9	231,2±180,8*
Парные ЖЭ	1,2±1	0,7±0,4	0,7±0,3	0,1±0,1*
Бигеминии	8,8±5,4	1,5±1,4	66,4±44	7,2±4,6*
Тригеминии	5,5±3,4	1,5±1,6	323,6±215,7	64,5±60*
Сочетание НЖЭ и ЖЭ	0	0	8,2±3,9	0,3±0,2*
Количество эпизодов НЖТ	2,3±1,5	0,5±0,5	5,6±3,3	1±0,7*
Количество эпизодов ЖТ	0,6±0,6	0,2±0,2	0	0

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

снижение максимальной ЧСС со $132 \pm 7,4$ до $107,4 \pm 2,9$ уд. в мин ($p < 0,05$), минимальной ЧСС – с $61,5 \pm 5,1$ до $48,5 \pm 1,8$ уд. в мин ($p < 0,05$), средней – с $93,8 \pm 6$ до $75,1 \pm 2,3$ уд. в мин ($p < 0,05$) (табл. 8).

Установлено достоверное снижение общего количества НЖЭ на 61% ($p < 0,05$), парных НЖЭ – на 53% ($p < 0,05$), групповых НЖЭ – на 46% ($p < 0,05$). Наблюдалось исчезновение пароксизмов НЖТ у 2 (33%) пациентов из 6-ти, у остальных количество эпизодов НЖТ уменьшилось на 45% ($p < 0,05$). Отмечено достоверное уменьшение экстрасистол по типу бигеминии на 45% ($p < 0,05$) и тригеминии – на 56% ($p < 0,05$) (табл. 8). Общее количество ЖЭ достоверно снизилось с $847,7 \pm 741,9$ до $231,2 \pm 180,8$, что составило 73%. У 3-х из 4-х больных наблюдалось полное исчезновение парных ЖЭ, у одного их количество сократилось на 50%, тем самым эффективность по 2 критериям L. Horovitz–B. Lown достигнута у 3 (27%) из 11 больных с ЖА. Сочетание НЖЭ и ЖЭ уменьшилось на 42% ($p < 0,05$) (табл. 8).

По данным спирографии, в III-й группе на фоне

лечения увеличились лишь показатели МОС 25 – на 36% и МОС 50 – на 35% (табл. 9).

В IV-й группе выявлено увеличение следующих показателей ФВД: ЖЕЛ увеличилась на 23% ($p < 0,05$), ОФВ₁ – на 31% ($p < 0,05$), МОС 25 – на 41% ($p < 0,05$), МОС 50 – на 44% ($p < 0,05$), МОС 75 – на 44% ($p < 0,05$) (табл. 9).

По данным ЦДС, у больных III-й группы достоверного изменения толщины интимы сосудов выявлено не было: интима-медиа правой ОСА уменьшилась на 2% (с $2,08 \pm 0,31$ до $2,05 \pm 0,31$ мм, $p > 0,05$), левой ОСА – на 0,2% (с $1,61 \pm 0,26$ до $0,6 \pm 0,26$ мм, $p > 0,05$). Размеры толщины интимы правой и левой ВСА остались без изменения по сравнению с исходными данными.

Толщина интимы сосудов у больных IV-й группы на фоне терапии верапамилом и мексикором изменялась следующим образом: правой ОСА – с $1,38 \pm 0,33$ до $1,31 \pm 0,32$ мм (5,3%, $p < 0,05$), левой ОСА – с $1,47 \pm 0,3$ мм до $1,38 \pm 0,3$ мм (5%, $p > 0,05$), правой ВСА – с $1,54 \pm 0,32$ до $1,49 \pm 0,31$ (3,1%, $p < 0,05$), левой ВСА – с $1,37 \pm 0,24$ до $1,28 \pm 0,23$ (7%, $p < 0,05$).

Таблица 9

Динамика показателей ФВД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	III-я группа		IV-я группа	
ЖЕЛ, л	53,4±5,1	59,9±4,1	58,7±4,7	72,1±7,4*
ФЖЕЛ, л/с	38,1±5,8	39,4±6,3	38,1±5,4	46,5±7,1
ОФВ ₁	41,3±6,1	43,2±7	35,8±5,4	45,4±7*
Индекс Тиффно, %	74,3±7,6	73,2±10,4	58,6±8,3	65,1±8,2
МОС 25%, л/с	50,9±10,3	67,8±8,6*	41,6±8,5	56,5±12,3*
МОС 50%, л/с	27,9±5,4	34,5±4,6*	26,3±6,5	35,5±6,5*
МОС 75%, л/с	24,9±4,2	29,1±4	28,9±5,4	38,5±6,3*

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

Обсуждение

Таким образом, применение мексикора в дозе 300 мг/сут у больных с ХЛС в дополнение к традиционной терапии бронхо-легочной патологии приводит к достоверному снижению САД, ДАД, ЧСС, улучшению функции внешнего дыхания, уменьшению КДР и КСР ЛЖ, размеров ПЖ, давления в легочной артерии, увеличению ФВ, снижению частоты и продолжительности наджелудочковых и желудочковых аритмий, уменьшению толщины интимы правой ОСА, левой и правой ВСА.

Применение мексикора (300 мг/сут) и верапамила (80-240 мг/сут) в комбинации с базисной терапией также сопровождается снижением САД, ДАД, ЧСС, увеличением ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС 25%, МОС 50%, МОС 75%, положительным влиянием на показатели внутрисердечной гемодинамики,

снижением частоты и продолжительности наджелудочковых и желудочковых аритмий, уменьшением толщины интимы правой ОСА, левой и правой ВСА.

Выводы

1. Включение мексикора в схему лечения больных с ХЛС повышает эффективность терапии как основного заболевания, так и сопутствующих заболеваний и синдромов (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца).

2. Мексикор увеличивает эффективность и безопасность терапии верапамилом (80-240 мг/сут) этой категории больных, усиливая его антигипертензивную и антиаритмическую активность, уменьшая негативное влияние на параметры внутрисердечной гемодинамики.

Литература

1. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum (Прилож.) 2004; 6(1): компьютерная версия.
2. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // Terra medica nova 2005; 4(40): 6-9.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС // Международный медицинский журнал 2001; 3: 202-208.
4. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др. Хроническое легочное сердце // Российский кардиологический журнал 2003; 4: компьютерная версия.
5. Михин В.П., Савельева В.В. Применение кардиоцитопротектора Мексикор® у больных с хронической недостаточностью кровообращения. Москва, 2008, 20 с.
6. Моисеев В.С. Хроническое легочное сердце // Врач 2001; 11: 20-22.
7. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А. и др. Мексикор® — новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Агрокурорт 2006; 2(24): 20-32.
8. Савельева В.В., Михин В.П., Григорьева Т.В. Эффективность кардиопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Медицинский академический журнал (Прилож.) 2006; 7(1): 95-97.
9. Шляхто Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии // Сердечная недостаточность 2005; 4: 148-155.
10. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management // Respiration 2002; 7: 3-13.
11. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 43-7.

Abstract

The study investigated effectiveness and safety of a cytoprotector mexicor in patients with chronic cor pulmonale (CCP). All participants (n=56; age 38-80 years) were divided into four groups. Group I (n=16) received a standard pulmonary therapy, while Group II (n=20) also received mexicor (300 mg/d intravenously, for 10 days), Group III (n=10) received a standard therapy plus verapamil (80-240 mg/d for 10 days), and Group IV (n=11) was administered intravenous mexicor (300 mg/d) plus verapamil (80-240 mg/d) for 10 days.

All participants underwent daily measurement of blood pressure and heart rate, 6-minute walk test, spirometry, Holter ECG monitoring, echocardiography, and colour Doppler ultrasound of common and internal carotid arteries. Adding mexicor to the standard therapy of CCP patients increased treatment effectiveness for the leading pathology, as well as for co-morbidities (heart failure, cardiac arrhythmias).

Additionally, in these patients, mexicor improved effectiveness and safety of verapamil treatment, increasing its antihypertensive and antiarrhythmic activity and reducing its negative effects on intracardiac hemodynamics.

Key words: Mexicor, verapamil, chronic heart failure, lung function.

Поступила 23/02-2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: kaa97@rambler.ru

[Суроткина С.А. — аспирант кафедры, Котляров А.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры, Селезнева Н.М. — доцент кафедры, Ефремова Е.Н. — аспирант кафедры].

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТЕНОКАРДИИ ПРИНЦМЕТАЛА

Драпкина О.М.*, Дуболазова Ю.В.

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

Согласно определению Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), стенокардия — это клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область. Факторами, провоцирующими стенокардию, как известно, чаще всего являются физическая нагрузка, повышение артериального давления (АД), холод, эмоциональный стресс. Однако у части больных ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдаются боли типичной локализации, которые возникают в покое и редко связаны с физической нагрузкой. Механизм этих приступов связан с эпизодами локального спазма коронарных артерий (КА) при отсутствии атеросклеротических поражений [1]. Такое проявление болевого синдрома носит название вазоспастической стенокардии или стенокардии Принцметала. У значительного числа больных вазоспастическая стенокардия может сочетаться со стенокардией напряжения. Причинами вазоспазма могут быть курение, холод, нарушение состава электролитов, аутоиммунные заболевания.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

В клинику поступила больная М., 56 лет. При поступлении больная предъявляла жалобы на давящие, сжимающие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, в покое, преимущественно утром и ночью, купирующиеся приемом нитроглицерина через 15-20 мин, одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, повышение АД максимально до 220 и 110 мм рт.ст.

Пациентка курит с 16 лет по 20 сигарет в день, ИКЧ = 240. Имеет место отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез.

Из анамнеза заболевания известно, что с 40 лет отмечает периодическое повышение АД максимально до 220 и 110 мм рт. ст. Приблизительно с того же возраста отмечает приступы давящих, сжимающих болей за грудиной при обычной физической нагрузке. В 2003, 2004, 2005 гг отмечала длительные эпизоды сжимающих болей за грудиной, не купирующиеся приемом нитратов. Данные эпизоды сопровождались подъемом сегмента ST на ЭКГ и расценивались врачами как инфаркт миокарда. С 2003г постоянно принимает нитраты, бета-блокаторы, ИАПФ, на фоне приема которых отмечает урежение эпизодов болей

за грудиной. С марта 2006г пациентка отметила ухудшение самочувствия: участились боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, увеличилась их интенсивность и продолжительность, что явилось поводом к госпитализации в кардиологический стационар. При ЭхоКГ в покое выявлена диастолическая дисфункция I типа. При проведении стресс-ЭхоКГ выявлены участки гипокинеза среднего переднего, среднего передне-бокового, среднего задне-бокового сегментов, что свидетельствовало о нарушении сократительной способности данных участков миокарда обусловленное ишемией.

Во время нахождения больной в стационаре имел место эпизод длительных сжимающих болей за грудиной, сопровождающийся динамикой на ЭКГ в виде элевации сегмента ST в II, III, aVF, не сопровождавшийся повышением КСФ. Больной экстренно проведена диагностическая коронароангиография при которой выявлены неизмененные коронарные артерии с признаками вазоспазма.

Данный эпизод был расценен как проявление вазоспастической стенокардии.

К терапии добавлены блокаторы кальциевых каналов, статины, антиагреганты.

На фоне проводимой терапии состояние больной оставалось удовлетворительным, однако периодически возникали давящие боли за грудиной при физической нагрузке, которые больная купировала приемом нитроглицерина.

Следующее ухудшение самочувствия пациентка отметила с февраля 2009г, когда давящие, сжимающие боли в области сердца участились, стали более продолжительными и интенсивными, не купировались приемом нитроглицерина, а также стали возникать вне связи с физической нагрузкой, преимущественно по утрам и ночью. Для обследования и лечения госпитализирована в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в отделение кардиологии с предварительным диагнозом:

Основное заболевание:

ИБС: стенокардия напряжения III ФК.

Постинфарктный кардиосклероз (ИМ В 2003, 2004, 2005гг.).

Фоновые заболевания:

Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Дислипидемия.

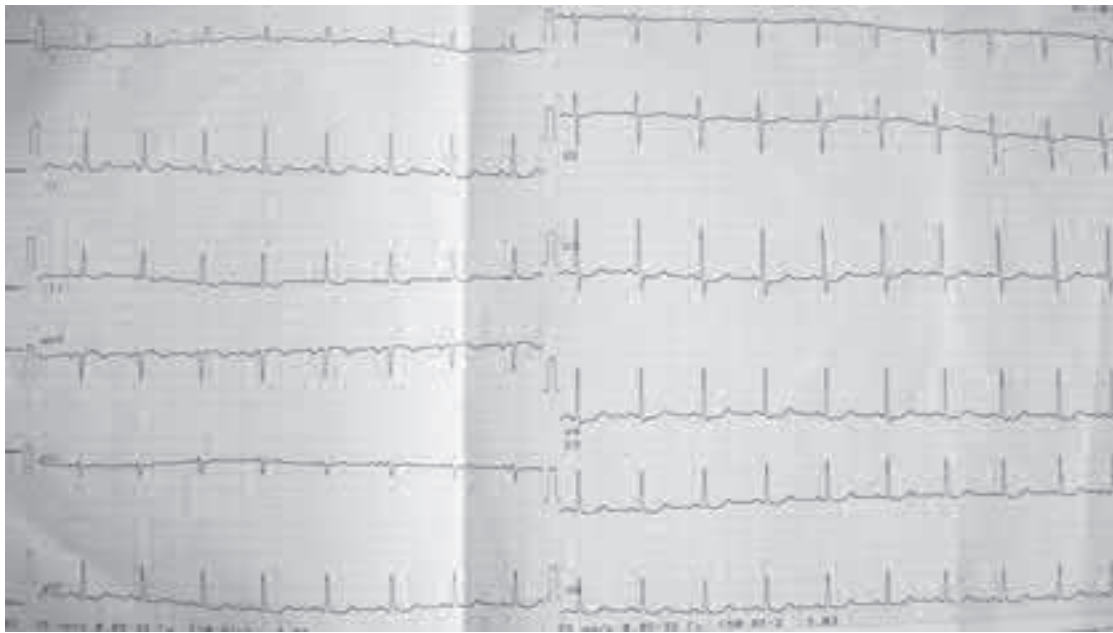


Рис. 1.

Осложнения: ХСН IIА, III ФК по NYHA.

По данным лабораторных методов исследования выявлено повышение уровня триглицеридов и ЛПОНП. Уровень ХС и ЛПНП в пределах целевых значений для пациентки.

На ЭКГ при поступлении ритм синусовый с ЧСС 88 в мин, вертикальное положение ЭОС ($R_{II} > R_{III} > R_I$, $\max R$ aVF) (рис. 1).

Во время нахождения в отделении кардиологии 12 февраля 2009г. утром (на третьи сутки госпитализации) пациентка предъявила жалобы на интенсивные давящие, сжимающие боли за грудиной, возникшие в покое, через 30 мин после курения. Боли не купировались приемом нитроглицерина в течение 15 мин.

На снятой в момент болевого приступа ЭКГ элевация сегмента ST в II, III, aVF, и депрессия ST в отведениях I, aVL, V2-V6 (рис. 2).

Учитывая клиническую картину и данные ЭКГ мы предположили наличие у больной ОКС с подъемом сегмента ST, основными критериями диагностики которого являются ангинозный приступ и стойкий подъем сегмента ST (не менее 20 минут!) [2].

Однако на снятой через 10 мин ЭКГ на фоне внутривенного введения нитратов изменения не выявлялись.

Тропониновый тест отрицательный. Уровень кардиоспецифических ферментов (КСФ) в норме.

Таким образом, у больной имел место ОКС без стойкого подъема сегмента ST.

После периода наблюдения (до 12 ч после поступления), во время которого выяснилось, что риск осложнений у нашей больной низкий (нет повторных болей в грудной клетке за период наблюдения; нет повышения уровня тропонинов или других биохимических маркеров некроза миокарда; нет депрессий

или подъемов сегмента ST на ЭКГ, но есть инверсия зубца T, сглаженный зубца T; нормальная ЭКГ). Введение гепарина было прекращено, так как изменения на ЭКГ в динамике отсутствовали и уровень тропонина при повторном анализе крови (с интервалом не менее 6ч) был нормальный [2].

Существует множество состояний, приводящих к болям в грудной клетке.

По клинической картине наиболее вероятными у данной пациентки являлись: ИМ, нестабильная стенокардия. Нельзя было исключить такое грозное состояние как расслоение аорты.

Для оценки функции сердца и состояния миокарда больной проведена ЭхоКГ в условиях отделения интенсивной терапии.

При первом исследовании в месте проекции устья правой коронарной артерии выявлено удвоение контура стенки аорты до 6-7 мм, а также изменение его размеров в систолу и диастолу, что дало основание подозревать у больной расслоение стенки аорты.

При повторном исследовании определялись признаки расслоения стенки восходящей аорты: удвоение контура аорты от проекции устья правой коронарной артерии, которое прослеживается по передней стенке восходящего отдела аорты; наличие двух просветов в восходящей аорте: ложного размером до 0,6 см и истинного до 3,0 см.

При цветном доплеровском картировании кровотока в ложном просвете не определялся, что было расценено как возможное тромбирование ложного просвета. По передней стенке брюшной аорты отмечалось удвоение контура аорты до 3 мм, что не исключало распространение расслоения стенки аорты на брюшной отдел аорты.



Рис. 2.

С подозрением на расслоение аорты больная направлена на консультацию в НЦССХ им. А.Н. Бакулева в отделение расслоения аорты, где больной повторно проведена ЭхоКГ, при которой признаков расслоения аорты не выявлено. По передней стенке восходящей аорты в области правого коронарного синуса визуализировался двойной контур — параллельный ход коронарной артерии.

С целью уточнения выявленных изменений проведена КТ аорты и коронарных артерий. Признаков расслоения аорты и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено.

Таким образом, данные клинической картины, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования позволили исключить у больной инфаркт миокарда, расслоение аорты, стабильную и нестабильную стенокардию и заставили нас думать о наличии у больной вазоспастической стенокардии.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению стабильной стенокардии при постановке диагноза вазоспастическая стенокардия необходимо учитывать следующие критерии: ангинозные приступы сопровождаются преходящим подъемом (а не снижением) сегмента ST на ЭКГ; ангинозные приступы иногда могут появиться на фоне выполнения ФН, которая в другое время обычно хорошо переносится, так называемый, переменный порог возникновения стенокардии [3]. Эти приступы развиваются после ФН, выполняемой в утренние часы, но не в дневное и вечернее время; ангинозные приступы можно предупредить и купировать АК и нитратами [3].

С целью достоверной диагностики рекомендуется использовать следующие методы:

ЭКГ во время приступа (что было проведено), коронароангиография (проведена в 2006г, показала неизмененные коронарные сосуды) [3].

Таким образом, на основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз:

Основное заболевание:

ИБС: вазоспастическая стенокардия.

Фоновые заболевания:

Гипертоническая болезнь II стадии очень высокого риска.

Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Дислипидемия.

Осложнения: ХСН IIА, III ФК по NYHA.

Прогноз при вазоспастической стенокардии определяется двумя основными факторами: уровнем коронарной обструкции; развитием дестабилизации ИБС, вследствие чего повышается риск развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти. У пациентов с вазоспастической стенокардией без ангиографического подтверждения случаи инфаркта миокарда или коронарной смерти нечасты — до 0,5% случаев в год [1].

Если у больного имеют место тяжелые, длительные или впервые возникшие и повторяющиеся приступы стенокардии Принцметала, которые могут быть отнесены к нестабильной стенокардии, прогноз достаточно серьезен: у 20-25% больных в течение трех месяцев развивается ИМ или наступает внезапная сердечная смерть [3].

При стабильном характере вариантной стенокардии редкие и легко купирующиеся болевые приступы под влиянием лечения прекращаются, иногда на многие годы, и прогноз определяется степенью коронарной обструкции и числом пораженных КА. Семилетняя выживаемость таких больных достигает 97% [3].

В лечении вазоспастической стенокардии важное значение имеет устранение факторов, способствующих развитию спастической стенокардии, таких как

курение. Главными компонентами терапии являются нитраты и АК [3]. Антагонисты кальция являются наиболее патогенетически обоснованной группой препаратов, приводящих к устранению вазоспазма.

В настоящее время в арсенале врачей существуют не только привычные таблетированные формы АК дигидропиридинового ряда, но и растворы для инфузий (Адалат®). Адалат для инфузий, активным ингредиентом которого является антагонист кальция нифедипин, является хорошо зарекомендовавшим себя препаратом, применяемым для лечения коронароспазма и гипертонических кризов. Данный препарат был внедрен в клиническую практику еще в 90-х годах XX века в качестве антиангинального, антигипертензивного средства. Препарат хорошо изучен и знаком практикующим врачам. Данная лекарственная форма имеет два показания к применению: стенокардия Принцметала, гипертонический криз.

Проведено 170 клинических исследований с участием более 4 тысяч пациентов с использованием Адалата® для инфузий. По данным проведенных исследований у пациентов с ишемической болезнью сердца у всех пациентов отмечено улучшение коронарного кровотока, уменьшение частоты приступов стенокардии, уменьшение депрессии сегмента ST, уменьшение выраженности коронароспазма. Исследования гемодинамики показали стойкое увеличение сердечного выброса, фракции выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления, снижение артериального давления, что имеет боль-

шое значение у пациентов с артериальной гипертензией. Феделе et al. показал, что через 10 мин после внутривенного введения 1 мг нифедипина при проведении теста с физической нагрузкой отмечено достоверно меньшее число возникновения приступов стенокардии, депрессии сегмента ST [4]. По данным всех клинических исследований с инфузионной формой нифедипина у гипертоников отмечалось снижение артериального давления, что обеспечивало полноценный контроль артериального давления, в том числе и при хирургических вмешательствах [4]. Возможность болюсного введения препарата с переходом на введение в виде инфузии дает преимущества при применении у пациентов в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации, во время хирургических вмешательств. Данный препарат может с успехом применяться также для купирования гипертонического криза, что является вторым из зарегистрированных показаний к применению Адалата®.

Препарат хорошо переносится пациентами. Почти полностью метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, что делает возможным его применение у пациентов с нарушенной функцией почек.

Комбинированная терапия пролонгированными нитратами и АК у половины больных вазоспастической стенокардией приводит к ремиссии в течение 1 года [3]. В свою очередь, применение инфузионной формы нифедипина во время приступа стенокардии в условиях интенсивной терапии приводит к быстрому купированию симптомов.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации / Москва. 2009.
2. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации / Москва. 2007.
3. Guidelines on the management of stable angina pectori: full text // Eur. Heart J. 2006.
4. Экспертное заключение относительно эффективности и переносимости Адалата для инфузий. 1993г.

Поступила 14/10 – 2010

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: В ФОКУСЕ – ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ БЛОКАТОРА АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ДИУРЕТИКА

Астахова З.Т., Канукова Ф.У.*, Раппопорт А.В., Таутиева И.Ж., Кулова Ж.А., Дзукаева З.З., Айдарова В.А.
ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра госпитальной
терапии с ЛФК и ВК, Владикавказ

Резюме

Работа предпринята с целью оценки эффективности и безопасности фиксированной комбинации блокатора ангиотензиновых рецепторов – лозартана и диуретика – гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией (АГ), имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Обследовано 30 больных АГ I–III степени (13 мужчин и 17 женщин в возрасте $51,9 \pm 1,9$ лет). В течение 12 недель больные получали фиксированную комбинацию лозартана – 50 мг и гидрохлортиазида – 12,5 мг однократно утром. Проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и эхокардиографию.

Через 2 недели терапии отмечено снижение офисного систолического, а через 4 недели – диастолического АД. Через 12 недель лечения снижение АД стало более значимым. Снижалось систолическое АД за сутки (с $141,9 \pm 1,9$ до $128,6 \pm 0,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$), за день (с $146,8 \pm 2,6$ до $135,8 \pm 1,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и за ночь (с $131,5 \pm 1,9$ до $118,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Также снижалось диастолическое АД суточное (с $91,7 \pm 1,8$ до $78,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. $p < 0,05$), дневное (с $94,3 \pm 1,3$ до $85,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. $p < 0,05$) и ночное (с $83,5 \pm 2,0$ до $71,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. $p < 0,01$). Уменьшались суточная вариабельность АД, индекс времени АД и величина утреннего повышения АД (с $37,6 \pm 2,0$ до $23,9 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Через 12 недель комбинированной терапии лозартаном и гидрохлортиазидом у большинства больных отмечалась нормализация суточного профиля АД. Лечение приводило к уменьшению доли больных с гипертрофией миокарда (с 50% до 30%, $p < 0,01$), а также больных с нарушением диастолической функции левого желудочка (с 43,3% до 30%, $p < 0,05$).

Таким образом, фиксированная комбинация блокатора ангиотензиновых рецепторов и диуретика (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида) обладает эффективным антигипертензивным и кардиопротективным действием.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, лозартан, гидрохлортиазид.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском осложнений последней – ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности.

На рубеже прошлого и нынешнего столетия в результате многочисленных клинических исследований (CAPPP, Stop-Hypertension, NORDIL, INSIGHT, LIFE и др.) было показано, что антигипертензивная эффективность “старых” – диуретиков и бета-адренорецепторов (Д и БАБ) – и “новых” – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (иАПФ, АК, БАР) – препаратов приблизительно одинакова. Однако влияние исследуемых классов АГС на прогноз заболевания не всегда было однозначным.

Проведенные исследования показали, что для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев требуется применение 3 и даже 4 препаратов. Так, в крупнейшем испытании ALLHAT (более 43 тысяч участников) в 62% случаев потребовалось назначение 2 и более антигипертензивных средств для достижения этой цели.

Результаты этих исследований нашли отражение и в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ: Европейских обществ по гипертензии и кардиологии (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов (2004) [5,13]. Тактика лечения больного с повышенным АД определяется такими параметрами, как уровень АД, наличие факторов риска, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. При этом подчеркивается, что назначение комбинации АГС оправдано уже на первом этапе лечения заболевания, особенно при АГ II–III степени, наличии поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний. Следует отметить, что в клинической практике у большинства пациентов присутствуют такие признаки, т. е. комбинированная антигипертензивная терапия должна быть назначена в большинстве случаев верифицированной АГ.

Комбинация препаратов, снижающих АД, имеет ряд преимуществ перед монотерапией:

- потенцирование гипотензивной эффективности за счет воздействия на разные пути патогенеза АГ;
- усиление органопротективной эффективности в плане обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности, гипертрофии миокарда и микроальбуминурии;

- уменьшение вероятности развития побочных эффектов за счет использования более низких дозировок препаратов при их комбинации, а также нивелирования активности контррегуляторных систем (например, диуретики предупреждают задержку натрия и жидкости, развивающуюся на фоне приема бета-блокаторов, при их совместном приеме).

В клинической практике наибольшее распространение получила комбинация ИАПФ+Д или БАР+Д. Последняя обладает высокой универсальностью, что позволяет назначать ее практически любому пациенту, особенно в возрасте старше 45-50 лет, поскольку непосредственные механизмы действия указанных препаратов “перекрывают” наиболее значимые пути патогенеза АГ: активацию ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатической нервной системы (СНС) и увеличение объема циркулирующей плазмы. Воздействием на различные патогенетические механизмы объясняется и высокая гипотензивная активность такой комбинации, позволяющей достичь целевого уровня АД у 75-85% больных АГ. Сочетание этих препаратов позволяет нивелировать активацию контррегуляторных механизмов, неизбежно включающихся при терапии одним из них, что приводит к значительному уменьшению частоты побочных эффектов. В частности, БАР и ИАПФ предупреждают гиперактивацию СНС и РАС, развивающуюся на фоне приема только диуретиков.

Преимуществом фиксированных комбинаций перед монотерапией является также повышение приверженности пациента к лечению за счет простоты назначения, а также уменьшение стоимости терапии.

Цель настоящей работы — оценка эффективности и безопасности приема фиксированной комбинации препаратов (лозартана 50 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг) у больных АГ I-III степени, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Обследовано 30 человек (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $51,9 \pm 1,9$ лет) с АГ без клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС). АГ верифицировали при повышении АД более 140/90 мм рт. ст. У большинства пациентов (у 60%) была II степень гипертензии, у 26,7% — I степень и у 13,3% — III степень АГ. У всех больных был исключен симптоматический генез АГ. В течение 12 нед. наблюдения все пациенты получали однократно утром фиксированную комбинацию лозартана (50 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг).

Суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу осуществляли с помощью портативной системы МнСДП-2. Рассчитывали среднесуточные, средне-дневные и средне-ночные показатели систолического (САДсут, САДд и САДн соответ-

ственно) и диастолического (ДАДсут, ДАДд, ДАДн соответственно) АД. Производили расчет индекса времени (ИВ — процент значений АД, превышающих днем 140 мм рт. ст. для систолического АД и 90 мм рт. ст. — для диастолического и ночью — 120 мм рт. ст. для систолического и 80 мм рт. ст. — для диастолического) и вариабельности АД (ВАР — стандартное отклонение от средних значений) для всех временных интервалов. Кроме того, рассчитывали величину и скорость утреннего повышения (УП) АД для САД и ДАД.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате “Siemens—Sonoline G60”. Определяли толщину миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V.Devereux (1977). Отношение ММЛЖ к площади поверхности тела определяли как индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Оценивали систолическую (по величине фракции выброса — ФВ) и диастолическую (по соотношению пиковых скоростей наполнения ЛЖ в фазы быстрого и медленного заполнения Е/А, времени изоволюмического расслабления миокарда) функции ЛЖ.

Результаты и обсуждение

1. Динамика клинического артериального давления.

В течение всего наблюдения отмечалось устойчивое снижение как систолического, так и диастолического АД, причем уже через 2 нед терапии уменьшение САД стало достоверным (снижение со $162,7 \pm 2,4$ до $142,7 \pm 1,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Для диастолического АД значимые различия были выявлены через 4 нед терапии (уменьшение с $95,5 \pm 1,9$ до $81,1 \pm 1,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Через 12 нед лечения степень снижения АД была еще более значимой — $130,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) для систолического и $76,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) — для диастолического АД. Помимо степени снижения АД, важным показателем эффективности гипотензивной терапии является процент достижения целевого уровня АД. Было отмечено, что комбинированная терапия — 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида — привела к снижению систолического АД до уровня 140 мм рт. ст. и ниже (для больных сахарным диабетом — 130 мм рт. ст.) в 83,3% случаев. Достичь целевого уровня диастолического АД (90 мм рт. ст., а при сопутствующем сахарном диабете 80 мм рт. ст.) удалось у 90% больных, а при оценке этого параметра одновременно по САД и ДАД — в 80% случаев. Результаты еще раз подтвердили антигипертензивную эффективность сочетанного приема лозартана (50 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) у больных АГ I-III степени. К настоящему времени результаты многочисленных рандомизированных исследований (CAPPP, LIFE, STOP -Hypertension, ALLHAT и др.)



Рис. 1. Суточный профиль систолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг).

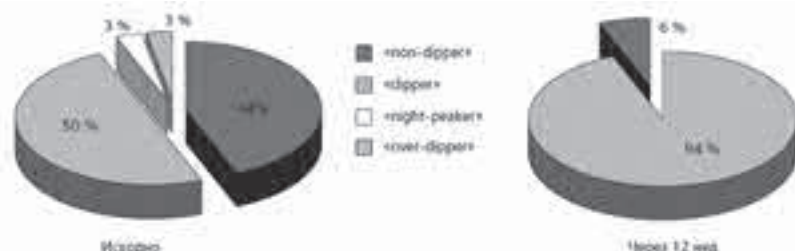


Рис. 2. Суточный профиль диастолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг).

убедительно продемонстрировали преимущества комбинированной антигипертензивной терапии над монотерапией. Совместное применение БАР и Д целесообразно благодаря одновременному влиянию на различные механизмы повышения АД, в частности, лозартан подавляет активность РАС и СНС, а гидрохлортиазид, стимулируя натрийурез, уменьшает объем циркулирующей плазмы. В результате потенцируется гипотензивный эффект каждого из этих препаратов.

2. *Суточный профиль артериального давления.* Не менее интересна оценка показателей суточного мониторингирования АД на фоне комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг) (табл. 1). Результаты СМАД свидетельствуют о высоко достоверном снижении систолического АД за сутки (с $141,9 \pm 1,9$ до $128,6 \pm 0,8$ мм рт. ст.,

$p < 0,001$), за день (с $146,8 \pm 2,6$ до $135,8 \pm 1,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и за ночь (с $131,5 \pm 1,9$ до $118,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Подобная тенденция наблюдается и в отношении диастолического АД: суточные значения ДАД уменьшились с $91,7 \pm 1,8$ до $78,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), дневные — с $94,3 \pm 1,3$ до $85,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и ночные — с $83,5 \pm 2,0$ до $71,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Комбинированная терапия лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг) привела к достоверному уменьшению таких показателей, как суточная вариабельность АД (САД — с $19,6 \pm 0,7$ до $16,3 \pm 0,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$, ДАД — с $17,1 \pm 0,4$ до $14,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и индекс времени АД, характеризующий “нагрузку давлением” (с $52,7 \pm 5,0$ до $28,0 \pm 3,5$ % для САД и с $60,3 \pm 4,2$ до $29,7 \pm 2,8$ % для ДАД, $p < 0,001$). Отмечено также снижение величины утреннего повышения как систолического (с $43,1 \pm 2,7$ до $36,1 \pm 2,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$), так и диастолического АД (с $37,6 \pm 2,0$ до $23,9 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

В соответствии со значениями суточного индекса были определены варианты суточного профиля АД у обследуемых больных исходно и через 12 нед терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг) (рис. 1,2). Обращает на себя внимание тот факт, что на момент включения в исследование нормальный тип суточного ритма САД, для которого характерно адекватное снижение этого показателя в ночные часы (“dipper”) регистрировался только у 43% испытуемых. Превалирующим является вариант “non-dipper” (54%) с недостаточным уменьшением САД ночью. У одного больного (3%) ночью регистрировались более высокие значения САД, чем днем, вариант “night-peaker”. Через 12 нед терапии лозартаном у большинства обследуемых (80%) уже определялся нормальный тип суточного профиля САД — “dipper”.

Таблица 1

Показатели суточного мониторингирования артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг)

Показатель	Исходно	Через 12 нед	p
САДсут, мм рт. ст.	$141,9 \pm 1,9$	$128,6 \pm 0,8$	$< 0,001$
САДд, мм рт. ст.	$146,8 \pm 2,6$	$135,8 \pm 1,0$	$< 0,01$
САДн, мм рт. ст.	$131,5 \pm 1,9$	$118,8 \pm 1,9$	$< 0,001$
ДАДсут, мм рт. ст.	$91,7 \pm 1,8$	$78,7 \pm 1,6$	$< 0,05$
ДАДд, мм рт. ст.	$94,3 \pm 1,3$	$85,0 \pm 1,2$	$< 0,05$
ДАДн, мм рт. ст.	$83,5 \pm 2,0$	$71,2 \pm 1,7$	$< 0,01$
ВАРСАДсут, мм рт. ст.	$19,6 \pm 0,7$	$16,3 \pm 0,5$	$< 0,001$
ВАРСАДд, мм рт. ст.	$17,1 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,2$	$< 0,01$
ИВРСАДсут, %	$52,7 \pm 5,0$	$28,0 \pm 3,5$	$< 0,001$
ИВРСАДд, %	$60,3 \pm 4,2$	$29,7 \pm 2,8$	$< 0,001$
УПСАД, мм рт. ст.	$43,1 \pm 2,7$	$36,1 \pm 2,1$	$< 0,05$
УПДАД, мм рт. ст.	$37,6 \pm 2,0$	$23,9 \pm 1,9$	$< 0,001$

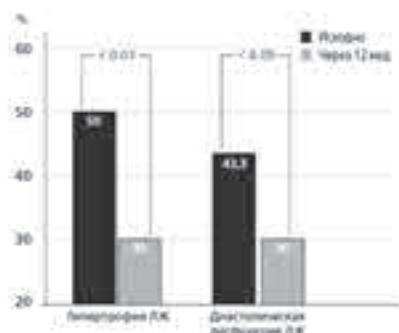


Рис. 3. Частота выявления гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией исходно и через 12 нед комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг).

При анализе исходного суточного ритма диастолического АД только у половины пациентов определялось нормальное распределение этого показателя в течение дня и ночи — “dipper” (50%). В 44% регистрировался вариант “non-dipper”, в 3% — “night-reaker” и еще в 3% — “over-dipper”, для которого характерно чрезмерное снижение ДАД в ночное время. Через 12 нед комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг) в подавляющем большинстве случаев (94%) суточный ритм нормализовался.

Эти данные представляются нам важными, поскольку к настоящему времени получены многочисленные доказательства высокой прогностической значимости некоторых показателей СМАД при АГ. В частности, были установлены прямые связи между средне-суточными значениями АД, повышенной вариабельностью и степенью поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, ангиопатия сетчатки и нефропатия) [2,7,10]. Можно полагать, что выявленное в нашем исследовании положительное влияние лозартана и гидрохлортиазидов на исследуемые параметры СМАД позволит опосредованно повлиять и на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ.

Получены убедительные доказательства неблагоприятной роли патологических типов суточного профиля АД не только в плане развития структурных изменений сердечно-сосудистой системы, но и ишемических поражений сердца и головного мозга [3,12]. Как показано в нашем исследовании, комбинированная терапия лозартаном и гидрохлортиазидом сопровождается значительным уменьшением частоты патологических вариантов циркадного ритма АД.

3. Сердечная гемодинамика. Практически все изучаемые параметры внутрисердечной гемодинамики, которые оценивались исходно и через 12 нед комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг), не выходили за рамки нормаль-

Таблица 2
Показатели эхокардиографии у больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
КСР, мм	29,5±0,6	28,9±0,5
КДР, мм	48,8±0,8	47,7±0,7
ЛП, мм	39,4±0,7	38,1±0,7
ЗСЛЖ, мм	11,9±0,3	11,3±0,2
МЖП, мм	12,1±0,3	11,4±0,2
ИММЛЖ, г/м ²	122,3±2,0	114,2±1,7
ФВ, %	65,7±0,8	67,2±0,9
Е/А	1,1±0,08	1,3±0,07
ВИВР, сек	73,1±3,3	75,3±2,3

Примечание: здесь различия статистически незначимы.

ных показателей (табл. 2).

Исключением стали лишь исходные показатели толщины ЗСЛЖ (11,9±0,3 мм) и МЖП (12,1±0,3 мм), свидетельствовавшие о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ, которая была выявлена у 50% пациентов (рис. 3). Высоким оказался и процент диастолической дисфункции ЛЖ — 43,3%.

На фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение доли лиц с гипертрофией ЛЖ (с 50 до 30%, $p < 0,01$), а также больных с признаками нарушения диастолической функции ЛЖ (с 43,3 до 30%, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к уменьшению толщины миокарда ЗСЛЖ (с 11,9±0,3 до 11,3±0,2 мм) и, особенно, МЖП (с 12,1±0,3 до 11,4±0,2 мм).

Фремингемское исследование показало, что гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного исхода при АГ. Наличие гипертрофии увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 4 раза, инсульта — в 6-12 раз, сердечной недостаточности — в 14 раз. В связи с этим уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ может оправданно считаться отдельной стратегической целью терапии больных АГ. Наши данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинации препаратов лозартан (50 мг) и гидрохлортиазид (12,5 мг). Кроме того, данная комбинация способна улучшать и диастолическую функцию ЛЖ, которая во многом определяется величиной массы миокарда ЛЖ.

С момента появления первых БАР многочисленными исследованиями была продемонстрирована их лучшая переносимость по сравнению с препаратами других классов, даже при сопоставимой антигипертензивной эффективности. Этот факт отражен в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4,6,8,13]. Сочетание высокой эффективности, органопротективных свойств, прекрасной переносимости определяют улучшение качества жизни больных АГ при

комбинированной терапии лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг).

Этот факт следует иметь в виду, поскольку положительное влияние лекарственного средства на качество жизни повышает доверие больного к терапии и, следовательно, становится залогом его эффективного влияния на уровень АД, обратное ремоделирование, состояние сердечно-сосудистой системы и прогноз жизни пациента.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что комбинированная терапия

лозартаном (50 мг) и гидрохлортиазидом (12,5 мг) является высоко эффективной комбинацией, позволяющей достичь целевого уровня АД и нормализации суточного профиля АД более чем у 80% больных АГ. Подобная терапия уменьшает частоту встречаемости гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ уже через 12 нед лечения.

Мы считаем, что примененную нами схему лечения можно рекомендовать в качестве приоритетной для больных АГ I-III степени и потенциальных осложнений последений.

Литература

1. Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия//Кардиология 1996; 6, 9: 74-81.
2. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Р., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным суточного мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии// Тер. архив 1994; 8: 7073.
3. Рунихина Н.К., Рогоза А.Н., Вихерт О.А. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни//Тер. архив 1997; 4: 39-42.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2001.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2004.
6. Chobanian A. V., Bakris G.L., Black H.R. 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: 2560-72.
7. Devereux R.B., Pickering T.G., Harshfield G.A. et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regular recurring stress//Circulation 1998; 68: 447-76.
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension//J Hypertens 1999; 17: 151-183.
9. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Urinary albumin excretion a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men//Am. J. Hypertens. 1996; 9, 8: 770-8.
10. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy// Blood Press. 1995; 4: 5-11.
11. Palatini P., Pessina A.C., Graniero G.R. et al. The relationship between overweight, life style and casual and 24-hour pressures in a population of male subjects with mild hypertension. The results of the harvest study// J. Ital. Cardiol. 1995; 25, 8: 977-89.
12. Staessen J., Fagard R., Lijnen P. Reference values for ambulatory blood pressure: a metaanalysis// Ibid. 1990; 8, 6: 67-9.
13. 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension//J Hypertens. 2003; 21: 1011 – 53.

Abstract

The study aimed to assess the effectiveness and safety of a fixed-dose combination of an ACE inhibitor (losartan) and a diuretic (hydrochlorothiazide) in patients with arterial hypertension (AH) and high or very high cardiovascular risk.

The study included 30 patients with Stage I-III AH (13 men and 17 women; mean age 51,9±1,9 years). For 12 weeks, the participants were administered a combination of losartan (50 mg) and hydrochlorothiazide (12,5 mg; once a day, in the morning). Echocardiography and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) were performed. In 2 and 4 weeks, a reduction in office systolic BP (SBP) and office diastolic BP (DBP), respectively, was observed. In 12 weeks, BP reduction was even more pronounced, with a reduction in 24-hour SBP (from 141,9±1,9 to 128,6±0,8 mm Hg; p<0,001), daytime SBP (from 146,8±2,6 to 135,8±1,0 mm Hg; p<0,01), and nighttime SBP (from 131,5±1,9 to 118,8±1,9 mm Hg; p<0,001). A reduction was also observed for 24-hour DBP (from 91,7±1,8 to 78,7±1,6 mm Hg; p<0,05), daytime DBP (from 94,3±1,3 to 85,0±1,2 mm Hg; p<0,05), and nighttime DBP (from 83,5±2,0 to 71,2±1,7 mm Hg; p<0,01). Circadian BP variability, time BP index, and morning BP surge were also decreased (from 37,6±2,0 to 23,9±1,9 mm Hg; p<0,001). After 12 weeks of the combined therapy with losartan and hydrochlorothiazide, circadian BP profile was normalized in most participants. There was a reduction in the percentage of the patients with myocardial hypertrophy (from 50% to 30%; p<0,01) or left ventricular diastolic dysfunction (from 43,3% to 30%; p<0,05).

Therefore, a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide (50 mg + 12,5 mg) demonstrated good antihypertensive and cardioprotective effectiveness.

Key words: Arterial hypertension, myocardial hypertrophy, losartan, hydrochlorothiazide.

Поступила 25/12-2009

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: fariza.kanukova@mail.ru
Тел.: 89288579171

[Астахова З.Т. – д.м.н., профессор, проректор по УВР, зав. кафедрой, Канукова Ф.У. (*контактное лицо) – ассистент кафедры, Таутиева И.Ж. – к.м.н., ассистент, Раппопорт А.В. – к.м.н., доцент кафедры, Кулова Ж.А. – к.м.н., доцент кафедры, Дзукаева З.З. – к.м.н., доцент кафедры, Айдаров В.А. – к.м.н., ассистент кафедры].

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИТРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

Аникин В.В. *, Михайленко А.А., Майоров Р.В.

Тверская государственная медицинская академия, Тверь

Резюме

Поиск путей повышения эффективности нитратов в комплексной терапии стенокардии, устранения их побочных явлений и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции послужил основанием для данной работы. В основе исследования лежит предположение о связи развивающейся при стенокардии эндотелиальной дисфункции с нарушением метаболизма одного из основных медиаторов иммунной системы — оксида азота.

Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение нитратов, действующим веществом которых и является оксид азота. С этой целью было обследовано 580 больных стенокардией. Изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также проявления толерантности и выраженность побочных эффектов нитратов. У 64% больных стенокардией выявлены клинические проявления иммунной недостаточности. При лабораторном обследовании этих пациентов нарушение функции моноцитарно-макрофагального звена было определено как ведущее. При оценке вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования выявлялась более выраженная эндотелиальная дисфункция в группе пациентов с нарушением действия нитратов. Далее 33 больных получили иммунокорригирующую терапию полиоксидонием. После лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. В контрольной группе (33 пациента) такого восстановления эффективности не было.

Ключевые слова: стенокардия, эндотелиальная дисфункция, нитраты, иммунокоррекция, полиоксидоний.

Современная антиангинальная терапия ИБС предполагает применение целого ряда препаратов, при этом ведущее значение имеет нитроглицерин и его производные. Однако недостатки нитратов — развитие толерантности к ним при регулярном приеме и сравнительно частое появление побочных эффектов (в первую очередь головной боли, головокружения гипотонии) — часто затрудняет их использование [1, 2]. Между тем, эти препараты часто являются средствами первой помощи и ограничение их применения чревато развитием опасных и порой фатальных осложнений. Поиск путей повышения эффективности нитратов путем устранения возможных побочных эффектов и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции и послужили основанием для данной работы.

В последние годы широко обсуждается, что развитие стенокардии способствует дисфункция эндотелия пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Последняя является следствием нарушения синтеза и метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO) [3]. Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение в клинической практике препаратов группы нитратов, действующим веществом которых и является NO. Это же соединение играет роль одного из значимых медиаторов в иммунной системе, который выполняет как непосредственную цитотоксическую роль, так и обеспечивает межклеточную кооперацию иммунцитов [7]. Учитывая взаимосвязанные механизмы функционирования иммунной и сердечно-сосудистой системы на примере метаболизма оксида азота, можно предположить, что одним из факторов, провоцирующих

и (или) усугубляющих эндотелиальную дисфункцию, которая может проявляться нарушением вазорегулирующей способности нитратов (развитие толерантности, возникновение побочных реакций), может явиться нарушение кооперации иммунцитов. При этом оптимальная иммунокоррекция будет способствовать устранению нарушенного дисбаланса и, как следствие, восстановлению функции донаторов NO и повышению эффективности антиангинальной терапии.

Материал и методы

Обследовано 580 больных стенокардией различных функциональных классов (код заболевания J20.1 по МКБ-10). Отбор пациентов из групп госпитализированных больных и из обратившихся на прием в поликлинику позволил избежать систематической ошибки Берксона (Berksonian bias) в дизайне исследования. В ходе первого этапа изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность лечения нитратами. За основу принималась формализованная карта обследования, созданная в институте клинической иммунологии СО РАМН. Кроме этого проводилась экспертная оценка первичных медицинских документов: “Медицинская карта амбулаторного больного” (ф.025/у) и “Медицинская карта стационарного больного” (ф.003/у).

На основе клинического состояния иммунной системы все больные были разделены на 3 группы:

1. Группа без клинических проявлений иммунной недостаточности — больные стенокардией без клинических проявлений патологии иммунной системы. За клинические проявления “нарушений” в иммунной

системе принимались следующие состояния, или их сочетания: а) часто рецидивирующие и/или устойчивые к стандартной терапии инфекционные заболевания; б) наличие аллергической патологии; в) наличие аутоиммунной патологии; г) наличие гиперплазии лимфоидной ткани. В данную группу вошли 110 человек (19% обследованных). Средний возраст — 61 ± 7.1 год.

2. Группа риска, состоящая из больных стенокардией без клинических проявлений иммунной недостаточности, но с факторами риска ее развития в анамнезе. Средний возраст группы — 63 ± 8.1 год. Численность группы — 99 человек (17%).

3. Группа иммунопатологии (ГИП) — группа больных стенокардией с клиническими признаками нарушений в иммунной системе. Данная группа состояла из 371 пациента (64% обследованных). Средний возраст — 61 ± 6.9 год.

Все три выделенных группы пациентов не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, распространенности инфаркта миокарда, тяжести течения заболевания и были сопоставимы.

Наличие стенокардии у всех лиц основной группы было подтверждено результатами велоэргометрии и суточного холтеровского мониторирования.

У 52 пациентов стенокардией было проведено лабораторное обследование параметров иммунного статуса соответственно первому этапу иммунологического обследования. Исследования параметров иммунного статуса включали: клинический анализ крови с подсчетом относительного количества содержания лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, базофилов, моноцитов в 1 мл крови донора; определение в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа иммуноглобулинов А, М, G, а также определение CD3, CD4, CD8, CD16 антигенов. Проводилась оценка состояния бактерицидной функции нейтрофилов периферической крови *in vitro* в тесте с нитросиним тетразолием с постановкой спонтанного НСТ-теста, стимулированного НСТ-теста (стимуляция нейтрофилов проводилась зимозаном). Данный перечень параметров иммунного статуса выбран исходя из их доступности для определения в практическом здравоохранении и возможности использования для определения показаний к иммунокоррекции у больных стенокардией.

У 45 пациентов со стенокардией было проведено исследование вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии (метод Celermajer D.S., 1992). Из них 15 пациентов не отмечали нарушений в действии нитратов (контрольная группа) и не имели клинических проявлений иммунной недостаточности, 30 пациентов отмечали нарушение действия нитратов (основная группа). Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, функциональному классу ишемиче-

ской болезни сердца, длительности заболевания, получаемой антиангинальной терапии.

33 больным из группы иммунопатологии был проведен курс лечебно-профилактической иммунокоррекции отечественным препаратом полиоксидонием, после которого проводился анализ с последующей статистической обработкой следующих признаков: функциональный класс стенокардии, частота побочных реакций, возникающих после приема нитроглицерина, время, необходимое на купирование приступа стенокардии при условии прекращения физической нагрузки. Группа сравнения состояла из 33 пациентов и получила лишь стандартную антиангинальную терапию.

Для статистической обработки результатов использовали пакеты программ Office XP (Excel), STATGRAPHICS Plus Version 5.1. Достоверность полученных данных оценивалась путем подсчета критерия χ^2 с использованием поправки Ейтса. Для оценки связи между полученными качественными признаками рассчитывался коэффициент корреляции А.А. Чупрова. При оценке достоверности признаков, имеющих цифровое выражение, использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Побочные реакции на производные нитратов отмечались в 35% случаев (в 96 % эти реакции приходились на группу иммунопатологии, в 4% — на группу риска; в группе, не отмечавшей клинических проявлений иммунной недостаточности, таких реакций зафиксировано не было (уровень значимости по критерию $\chi^2 = 0,001$, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$).

Скорость купирования нитроглицерином типичного приступа стенокардии у большинства обследованных составила 1-2 минуты, но у 33% ангинозный приступ, в силу развившейся толерантности, купировался через 3 минуты. Следует отметить, что у этих же больных отмечалось снижение эффективности пролонгированных нитратов, например, моночинкве, кардикета (97% этих больных относилось к ГИП, 3% — к группе риска. В группе без клинических проявлений иммунной недостаточности такого снижения эффективности не было (уровень значимости по критерию $\chi^2 = 0,001$, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$).

Лабораторное обследование иммунного статуса было проведено у 52 пациентов стенокардией (табл. 1). При этом больные были разделены на 2 группы в соответствии с наличием проявлений нарушенного гемодинамического действия нитратов.

У 20 пациентов не отмечалось признаков толерантности и возникновения побочных эффектов после приема нитратов — I группа, 32 пациента отмечали данные нарушения — II группа.

У пациентов II группы отмечалось статистически достоверное повышение содержания моноцитов и снижение концентрации CD3, CD4, CD8 лейкоцитов

Таблица 1
Параметры иммунного статуса пациентов
с отсутствием (I группа) и наличием (II группа)
признаков нарушения гемодинамического эффекта
нитратов (развитие толерантности, побочные эффекты)

Параметры иммунного статуса	Группа I n=20	Группа II n=32
Лейкоциты, абс.	5,7±0,7	6,04±0,3
П/я нейтрофилы, %	1,6±0,3	2,1±0,2
С/я нейтрофилы, %	57±2,4	47,4±2,4
Эозинофилы, %	4,7±0,9	4,1±0,7
Моноциты, %	5,7±0,47	10,1±1,02**
Лимфоциты, %	32,5±1,4	35±2
Базофилы	0,8±0,13	1±0,01
НСТ-спонтанный, %	12,7±1,07	41±4,3**
НСТ-стим., %	51,3±2,5	36,12±1,8**
Ig A, г/л	0,84±0,12	1,68±0,2
Ig M, г/л	1,02±0,12	0,95±0,09
Ig G, г/л	9,86±1,16	11,8±0,95
CD3, %	74±1,05	65,8±1,8*
CD4, %	45,8±1,24	39,1±1,08*
CD8, %	39,7±2	31,8±1,19*
CD16, %	25,6±1,8	30,6±1,8
Примечание: *p<0,01; **p<0,001;		

по сравнению с пациентами контрольной группы. Также во II группе при сравнении с I отмечалось повышение НСТ-теста спонтанного, снижение НСТ-теста стимулированного. При этом показатели НСТ-теста у пациентов II группы выходили за границы нормы.

В ходе исследования вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии были получены следующие результаты. В контрольной группе пациентов исходный диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гипертермией в среднем составил 5.16 ± 0.096 мм и достоверно отличался от показателя в основной группе пациентов — 4.62 ± 0.069 мм ($p < 0.05$). Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии составила $7 \pm 0.79\%$ и $4.8 \pm 0.65\%$ в контрольной и основной группах соответственно ($p < 0.05$), что меньше физиологической нормы. Более того, 13% пациентов основной группы отмечали парадоксальную вазоконстрикторную реакцию в ходе проведения пробы с реактивной гипертермией. В контрольной группе подобные реакции не отмечались. Показатели систолической скорости не имели статистически значимых различий между выделенными группами ($p > 0.05$). Так, исходная пиковая систолическая скорость в плечевой артерии составила 64.2 ± 1.3 см/сек и 63.3 ± 0.7 см/сек, пиковая систолическая скорость кровотока сразу после декомпрессии манжеты — 125.9 ± 4.55 см/сек и 122.8 ± 3.9 см/сек в контрольной и основной группах соответственно.

Таким образом, определяемые в ходе ультразвукового исследования объемные показатели отличались

от нормальных значений у пациентов обеих групп. Это еще раз подчеркивает ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развитии стенокардии. При этом характер изменений показателей у лиц основной группы свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия у больных с клиническими проявлениями нарушенной функции нитратов. Учитывая тот факт, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия наблюдалось только у пациентов группы иммунопатологии и группы риска, можно сделать вывод о прямой корреляции между иммунокомпроментацией и эндотелиальной дисфункцией.

В ходе третьего этапа работы были отобраны 66 больных стенокардией с выраженными нарушениями вазорегулирующей способности нитратов (побочные реакции и развитие толерантности) и клиническими проявлениями иммунной недостаточности. Из них 33 больных получили иммунокорригирующую терапию иммуномодулятором полиоксидоний (по 0,012 г) 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней на фоне проводимой стандартной антиангинальной терапии.

После проведенного лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. У 20 больных произошло полное восстановление (исчезновение побочных эффектов, устранение явлений толерантности). У 9 больных, хотя и отмечалась положительная динамика, но полной оптимизации функции нитратов не достигнуто. У 4-х больных положительной динамики не отмечалось.

Оставшиеся 33 человека составили группу сравнения, получавших лишь стандартную антиангинальную терапию. В данной группе восстановления нарушенных эффектов нитратов не было у 29 пациентов, и у 4-х пациентов отмечалось снижение интенсивности побочных реакций (снижение силы головных болей) (уровень значимости по критерию Фишера 0,001).

Таким образом, в ходе работы показана высокая распространенность иммунной недостаточности и факторов риска ее возникновения среди больных стенокардией. Доказано наличие прямой статистически достоверной корреляции между выраженностью нарушений функционирования иммунной системы и развитием толерантности к нитратам, возникновением побочных реакций к препаратам данной группы.

В ходе проведения инструментального обследования было подтверждено наличие зависимости между нарушенными эффектами нитратов (развитие побочных реакций, появление толерантности) и выраженностью дисфункции эндотелия.

Клинические проявления иммунной недостаточности и иммунной патологии подтверждены лабораторно, при этом поражение моноцитарно-макрофагального звена определено как ведущее.

Здесь следует отметить, что именно моноцитарно-фагоцитарное звено иммунной системы может участвовать в регуляции сосудистого тонуса посредством син-

теза эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Известно, что моноциты находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосудов (пристеночный пул моноцитов, локализующийся на внутренней стенке сосуда, по своему объему в 3,5 раза превышает объем моноцитов, циркулирующих в крови) [4]. При этом моноциты вырабатывают NO, в концентрациях значительно больших, чем продуцируют это же вещество сами эндотелиальные клетки [8]. Выделяемый NO, в силу своих физико-химических свойств, может свободно диффундировать из мест образования к другим клеткам, в том числе и иного типа [5]. Эндотелий сосудов при этом активно взаимодействует с иммунными клетками и выполняет целый ряд иммунных функций — в частности, осуществляет представление антигенов иммуннокомпетентным клеткам и секрецию интерлейкина-1.

Полученные данные подтверждают выдвинутую нами гипотезу об участии иммунной системы и, в первую очередь, ее моноцитарно-фагоцитарного звена в патогенезе развития эндотелиальной дисфункции и нарушении действия донаторов оксида азота.

Выявленная при исследовании иммунного статуса зависимость позволяет определить направление лечебно-профилактической иммунокоррекции у данной группы пациентов, которая должна быть направлена, в первую очередь, на восстановление функции моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы.

Полученные в ходе клинико-лабораторного обследования данные и выводы были подтверждены после

проведения лечебной иммунокоррекции иммуномодулятором полиоксидонием, в большинстве случаев восстановившей или улучшившей нарушенные вазорегулирующие способности нитратов. Полиоксидоний обладает доказанной способностью восстанавливать функцию моноцитарно-фагоцитарного звена иммунной системы [6], которая представляется ведущей в восстановлении нарушенных функций оксида азота.

Таким образом, восстанавливая функцию одного из звеньев, регулирующего метаболизм NO, полиоксидоний клинически нормализует действие донаторов NO (препаратов группы нитроглицерина), что и наблюдалось в ходе нашего исследования.

Выводы

1. Выявлена высокая встречаемость клинических проявлений нарушений функционирования иммунной системы (64% обследованных), а также факторов риска их развития у больных стенокардией.

2. Выявлена прямая, статистически достоверная корреляция между снижением эффективности и распространенностью побочных эффектов нитроглицерина, его производных и выраженностью нарушений функционирования иммунной системы.

3. Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью иммунокорректирующей терапии.

Литература

- Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия. Достижения, проблемы, перспективы. Винница, 2002. — 509 с.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. ВНОК. — 2004. — 28 с.
- Ковалев И.А. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным атеросклерозом // Бюлл. СО РАМН. — 2002. — № 1. — с. 45-51.
- Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов // Клиническая лабораторная диагностика. — 1997. — № 9. — С. 10-16.
- Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. — 2002. — № 11. — С. 73-81.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. — 2002. — № 6. — С. 329-333.
- Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2000. — 430 с.
- Friedman H., Klein TW., Madden JJ. Neuroimmune circuits, drugs of abuse, and infectious diseases — New York, 2001. — 274 p.

Abstract

The justification of this study is the need for new methods (potentially, immuno-correcting therapy) of increasing nitrate effectiveness in complex angina treatment, reducing nitrate adverse effect incidence, and minimizing nitrate contraindications. It was suggested that angina-related endothelial dysfunction is related to impaired metabolism of NO, as one of the principal immune mediators. Nitrate therapy, acting via NO release, is aimed at endothelial function improvement. The study included 580 patients, in whom immune and cardiovascular status was assessed, together with nitrate tolerability and adverse effects. In 64% of the angina patients, clinical manifestations of immune insufficiency were observed, with monocyte-macrophage dysfunction as the major symptom. According to the results of ultrasound assessment of vaso-regulating endothelial function, more advanced endothelial dysfunction was registered in patients with reduced nitrate effectiveness. Immuno-correcting therapy was administered to 33 patients. After the treatment course, improved nitrate effectiveness was observed in all 33 individuals, in contrast to the control group (n=33).

Key words: Angina, endothelial dysfunction, nitrates, immuno-correction.

Поступила 05/04 — 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: romanmaitv01@rambler.ru

Тел.: 8(4822) 42-06-38

[Аникин В.В. (*контактное лицо) — профессор, д.м.н. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Михайленко А.А. — профессор, д.м.н. заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Майоров Р.В. — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЧАСТЫХ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И НЕКОТОРЫХ ВИДОВ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ ПРОПАФЕНОМ В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО

Бунин Ю.А.^{1*}, Денисов О.Н.², Федякина Л.Ф.²

РМАПО, Москва¹, Ульяновская областная клиническая больница², Ульяновск

Несмотря на всё более широкое применение интервенционных методов лечения нарушений сердечного ритма, в настоящее время проблема фармакотерапии наджелудочковых тахикардий остаётся по-прежнему актуальной. При этом наряду с эффективным купированием рецидива аритмии не менее важной задачей является профилактическая антиаритмическая терапия, предупреждающая возникновение этих рецидивов. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия проводится больным с частыми симптомными или редкими, но гемодинамически значимыми аритмическими эпизодами. Такая терапия должна отвечать современным требованиям, т. е. при длительном применении быть безопасной, достаточно эффективной, не ухудшать качества жизни больного и не уменьшать её продолжительность. Столь высокие требования к терапии диктуют необходимость тщательного выбора препарата, который будет применяться для профилактики рецидивов аритмии у каждого конкретного больного.

Для эффективной и безопасной профилактики рецидивов аритмии прежде всего необходимо установить конкретный вид нарушения сердечного ритма с помощью стандартной ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), а при необходимости чреспищеводного или эдокардиального (внутрисердечного) электрофизиологического исследования (ЭФИ). При выборе антиаритмического препарата важно также учитывать наличие у больного противопоказаний к приёму того или иного класса антиаритмиков.

Фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП) — суправентрикулярная тахикардия, связанная с наличием в предсердиях множественных коротких волн re-entry (micro re-entry), число которых зависит от массы миокарда предсердий, рефрактерности и скорости проведения в различных их участках [1, 2]. ФП — самая часто встречающаяся аритмия — от 0,4% до 1% в популяции [3, 4, 5], рецидивы которой в значительном количестве случаев являются симптомными и служат причиной госпитализаций [7, 8]. ФП — один из основных факторов риска тромбоэмболических осложнений [4], причина прогрессирования застойной сердечной недостаточности [9] и повышения общей смертности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 10, 11].

ФП имеет тенденцию к самоподдержанию и способна вызывать в миокарде предсердий электриче-

ское и структурное ремоделирование, в последующем затрудняющее восстановление и удержание синусового ритма [12]. Этот фактор определяет сложность профилактической антиаритмической терапии ФП.

Наджелудочковые тахикардии. Наджелудочковые тахикардии (НЖТ) — собирательный термин, обозначающий совокупность предсердных и предсердно-желудочковых тахикардий. Они достаточно широко распространены в популяции — 2,25 на 1000 населения [13]. Среди всех НЖТ пароксизмальные предсердно-желудочковые реципрокные тахикардии встречаются наиболее часто — в 85-90% случаев, а предсердные достаточно редки — 10-15% случаев [14]. Варианты НЖТ представлены в табл. 1.

Предсердные тахикардии. Среди представленных в таблице 1 предсердных тахикардий в клинической практике чаще встречается очаговая предсердная тахикардия (ОПРТ).

Очаговая предсердная тахикардия. Известны три варианта ОПРТ, соответствующие трём разным электрофизиологическим механизмам аритмии: micro re-entry (реципрокная ОПРТ), триггерному и автоматическому. В 2001г. рабочая группа по аритмиям Европейского общества кардиологов и Североамериканское общество специалистов по стимуляции и электрофизиологическим исследованиям объединили их под общим названием “очаговая предсердная тахикардия” [15]. По данным Chen S. et al. у большинства взрослых больных основным механизмом развития ОПРТ является предсердное micro re-entry [16]. Согласно результатам ряда исследований [17, 18, 19, 20] в предупреждении рецидивов ОПРТ, независимо от механизма её развития, хорошим эффектом обладают антиаритмические препараты IC класса (пропафенон, флекаинид) и III класса (амиодарон, соталол) и менее эффективны (не более 30%) препараты IA класса (новокаиномид, хинидин). При неэффективности фармакотерапии при ОПРТ показана радиочастотная абляция (РЧА), эффективная у 80% больных и сопровождающаяся осложнениями в 0,8-2% случаев [21].

Предсердно-желудочковые тахикардии. Для развития предсердно-желудочковых тахикардий необходимо вовлечение предсердно-желудочкового соединения. К таким тахикардиям можно отнести атриовентрикулярную узловую реципрокную тахикардию, атриовентрикулярную реципрокную тахикардию, очаговую и непароксизмальную тахикардии из атри-

Таблица 1

Наджелудочковые эктопические тахикардии

ПРЕДСЕРДНЫЕ	ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ
1. Сино-атриальная узловая реципрокная тахикардия (САУРТ) 2. Очаговая предсердная тахикардия (ОПРТ) 3. Многоочаговая предсердная тахикардия (МОПРТ)	1. Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) 2. Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ) 3. Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с медленным ретроградно проводящим дополнительным путём (АВРТ с медленным ДПП) 4. Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения (НТАВС) 5. Очаговая тахикардия из АВ соединения

овентрикулярного соединения. Среди предсердно-желудочковых тахикардий АВУРТ и АВРТ встречаются наиболее часто.

Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия. По некоторым данным АВУРТ встречается среди НЖТ в 50-60% случаев, чаще среди женщин, и не ассоциирована с органическим поражением сердца. В её основе лежит электрическая диссоциация АВ узла на быстрый и медленный пути, что создаёт условия для циркуляции волны возбуждения и возникновения пароксизма аритмии по механизму re-entry. Для типичной АВУРТ характерно anterogradное распространение импульса по медленному пути и retrogradное — по быстрому (slow-fast AVNR — медленно-быстрое узловое re-entry). Значительно реже диагностируется АВУРТ с anterogradным распространением импульса по быстрому и retrogradным по медленному пути (fast-slow AVNR — быстро-медленное узловое re-entry). При частых симптомных или редких, но тяжело протекающих пароксизмах АВУРТ наряду с проблемой купирования аритмии важной задачей становится профилактика её рецидивов. Оценка эффективности профилактической антиаритмической фармакотерапии при частых пароксизмах проводится клинически (влияние препарата на частоту и/или продолжительность рецидивов аритмии), а при редких — путём серийного тестирования антиаритмических препаратов с помощью электрофизиологического исследования: эндокардиального или чреспищеводного (ЧПЭФИ) [22].

Высокоэффективными при АВУРТ являются пропafenон и flecaинид [23, 24]. Эффективность пропafenона для предупреждения пароксизмов АВУРТ по разным данным составляет от 60% до 80% [23, 25]. Верапамил и β -адреноблокаторы не уступают в эффективности данным препаратам, возможно также применение соталолла и амиодарона. Есть мнение, что ещё до назначения длительной профилактической фармакотерапии необходимо обсудить проведение РЧА.

Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия. АВРТ — второй по частоте после АВУРТ вид наджелудочковой тахикардии, обусловленный наличием дополнительных внеузловых путей предсердно-желудочкового проведения. При этом дополнительные

пути могут проводить импульс только anterogradно, только retrogradно или в обоих направлениях. В случае anterogradного проведения импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути (ДПП) на ЭКГ регистрируется феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), в случае retrogradного проведения говорят о “скрытом” дополнительном пути. В зависимости от направления циркуляции волны возбуждения АВРТ подразделяют на ортодромную и антидромную. При ортодромной АВРТ у больных с синдромом WPW или скрытым ДПП импульс проводится к желудочкам по основному пути АВ проведения, а retrogradно по ДПП. Ортодромная тахикардия составляет до 90% всех случаев АВРТ. У больных с антидромной тахикардией циркуляция импульса происходит в обратном направлении: anterogradно по ДПП, а retrogradно по АВ соединению.

Объективных клинических и ЭКГ-критериев, позволяющих назначить эффективный антиаритмик больному с АВРТ, не существует. Использование электрофизиологического тестирования препаратов (попытка спровоцировать аритмию при ЧПЭФИ или эндокардиальном ЭФИ на фоне антиаритмической терапии) ускоряет поиск оптимального антиаритмика. [22]. Для большей эффективности и безопасности лечения с целью профилактики пароксизмов АВРТ следует применять препараты, которые ухудшают проводимость и/или увеличивают рефрактерность не только в АВ узле, но и в ДПП. Это IC класс (пропафенон, flecaинид — эффективность 60-70%) и III класс (соталол, амиодарон) [23, 26]. В случае неэффективности, непереносимости фармакотерапии или нежелания больного длительно применять её, а также перенесённой остановки кровообращения и угрозе общественной безопасности вследствие профессиональной деятельности больного, показано немедикаментозное лечение аритмии — РЧА [27].

Несмотря на актуальность проведения профилактической антиаритмической терапии, имеющиеся рекомендации и отдельные исследования по применению пропафенона при всех рассмотренных видах аритмии (особенно плацебо-контролируемые и содержащие данные о тестировании эффективности пропафенона с помощью ЭФИ), весьма немногочисленны.

Таблица 2

Клиническая характеристика и эхокардиографические показатели больных с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями, лечившихся пропафеноном

	I группа ФП	II группа ОПРТ	III группа АВУРТ	IV группа АВРТ
Количество больных	14	8	12	11
Возраст (лет)	51,23±10,55	52,38±7,37	54,38±10,73	39,67±14,09
Давность аритмии (лет)	4,19±2,75	2,95±4,03	8,63±4,03	6,58±7,63
Частота рецидивов (в неделю)	13,90±19,06	27,88±32,40	3,20±3,18	1,65±0,78
СПАС (мин/сут)	189,84±287,26	76,52±62,09	145,81±332,51	81,05±162,62
ЛП (мм)	36,73±4,66	36,25±6,32	35,75±4,17	33,83±4,40
КДР ЛЖ (мм)	50,68±3,60	49,75±5,33	49,31±2,89	48,83±5,34
ФВ (%)	65,28±8,14	66,38±4,17	67,75±5,97	67,50±5,89
МЖП (мм)	10,93±1,30	10,63±2,13	10,19±2,48	10,93±2,18
ЗСЛЖ (мм)	10,99±1,51	10,38±1,77	10,06±2,78	10,23±2,61
Среднее давление в ЛА (мм рт ст)	14,28±4,16	15,04±5,03	14,84±4,20	13,83±2,17

Обозначения: СПАС — средняя продолжительность аритмии в сутки; ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛА — легочная артерия.

Целью нашей работы явилось изучение эффективности и безопасности пропафенона (пропанорм PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия) для профилактики частых рецидивов основных видов пароксизмальных наджелудочковых тахиаритмий — фибрилляции предсердий, очаговой предсердной тахикардии, АВ узловой реципрокной тахикардии и АВ реципрокной тахикардии у больных с дополнительным предсердно-желудочковым путём проведения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 45 больных — 23 мужчины и 22 женщины в возрасте от 22 до 70 лет, в среднем 50,23±11,40 года ($M \pm sd$) и давностью аритмического анамнеза 5,33±4,75 года. Это были больные с тяжёлым течением аритмии: у всех наблюдались очень частые симптомные рецидивы — в среднем 11,43±21,05, максимально до 84 раз в неделю. Средняя продолжительность аритмии в сутки (СПАС) составляла 135±243,04 мин/сут. Показатель СПАС, предложенный нами для объективизации результатов лечения при частых рецидивах аритмии и зарегистрированный как изобретение, вычислялся в виде отношения суммарной продолжительности всех пароксизмов аритмии (как субъективно отмеченных больным, так и зарегистрированных при ХМ ЭКГ), случившихся за период наблюдения, к продолжительности периода наблюдения [28].

Всем больным при поступлении в стационар проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ во время пароксизма аритмии и на синусовом ритме, эхокардиография (ЭхоКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), большинству больных ЧПЭФИ. У всех пациентов с пароксизмальными

НЖТ аритмологический диагноз (вариант НЖТ) был подтверждён с помощью эндокардиального ЭФИ.

В исследование не включались больные с систолической сердечной недостаточностью или фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, больные с хронической ИБС и острым коронарным синдромом, постинфарктным кардиосклерозом, синдромом слабости синусового узла, гипертрофией миокарда левого желудочка более 14мм по данным ЭхоКГ.

В I группу вошли 14 больных с частыми рецидивами пароксизмальной формы ФП, во II группу — 8 больных с ОПРТ, в III группу — 12 больных с АВУРТ и в IV группу — 11 больных с АВРТ, у десяти из которых был скрытый ДПП и только у одного явный синдром WPW. Клиническая характеристика и некоторые эхокардиографические показатели этих групп больных представлены в табл. 2.

Лечение начиналось в стационаре. В течение 5 дней все больные получали плацебо, затем оценивался его эффект и больным с сохраняющимися рецидивами аритмии назначался пропафенон в дозе 450мг/сут в 3 приёма. Больные, у которых на фоне приёма плацебо пароксизмов аритмии не было и они не провоцировались при ЧПЭФИ, из дальнейшего исследования исключались. Через 5-7 дней приёма пропафенона вновь оценивался результат терапии. При отсутствии эффекта или частичном эффекте доза препарата увеличивалась до 900мг/сут в 3 приёма, а результат оценивался через 5-7 дней. Наряду с антиаритмическим эффектом пропафенона учитывалась частота и тяжесть побочных эффектов этой терапии. Если профилактическая антиаритмическая терапия пропафеноном в стационаре была эффективной и не вызвала побочных реакций, требующих отмены препарата, она рекомендовалась для длительного амбулатор-

ного приёма. После выписки из стационара пациенты наблюдались в течение 3 месяцев.

Результат лечения больных с ФП и ОПРТ оценивался по клиническим данным, дополненным ХМ ЭКГ, а у больных с АВУРТ и АВРТ по клиническим данным и ЧПЭФИ.

Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ проводилось с использованием комплекса “Кардиотехника-4000new” (Россия) по методике непрерывной регистрации трех отведений ЭКГ в течение 24 часов с последующей компьютерной обработкой данных и визуальным контролем полученных результатов. ХМ ЭКГ проводилось всем больным с ФП и ОПРТ до лечения, на 5 день приёма плацебо и на 5-7 день приёма пропафенона. Во время амбулаторного лечения оно выполнялось в дни контрольных посещений врача после выписки.

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование выполнялось по общепринятой методике при помощи комплекса “Элкарт” (Россия). Определялись стандартные электрофизиологические показатели. К ним относились: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), точка Венкебаха, эффективный рефрактерный период АВ соединения (ЭРПав), а у больных с синдромом WPW — эффективный рефрактерный период дополнительного пути проведения (ЭРП ДПП). У всех больных также предпринималась попытка спровоцировать устойчивый (продолжительность более 30с) аритмический эпизод учащающейся, программированной и частой стимуляцией для оценки эффективности пропафенона. ЧПЭФИ проводилось до лечения, на 5 день приёма плацебо и на 5-7 день терапии пропафеноном:

А. Учащающая стимуляция — ступенчато возрастающая по частоте от 100 до 200имп/мин или достижения точки Венкебаха стимуляция с продолжительностью каждой ступени 30с и интервалом между ними 1-2мин.

Б. Программированная стимуляция с базовым ритмом 100имп/мин и одиночными экстрасимулами с укорачивающимся на 10мс в каждом новом стимуляционном цикле интервалом сцепления.

В. Частая стимуляция предсердий в асинхронном режиме с дискретно возрастающей частотой 200-300-400-500-600-700-800-900 имп/мин и длительностью стимуляции на каждой ступени 5с и 15с. При этом стимуляция 200-300-400 имп/мин условно считалась “мягкой”, а стимуляция с частотой 500-600-700-800-900имп/мин — “жесткой” (агрессивной) [22].

У больных с ФП и ОПРТ полным эффектом считалось отсутствие спонтанных рецидивов аритмии, частичным — урежение их не менее, чем на 50%. У больных с АВУРТ и АВРТ полным эффектом лечения считалось отсутствие спонтанных пароксизмов

НЖТ и невозможность их индукции ЧПЭФИ, а частичным — урежение спонтанных рецидивов аритмии не менее, чем на 50% или, при условии отсутствия спонтанных рецидивов, индукция с помощью ЧПЭФИ неустойчивого (менее 30 сек.) пароксизма НЖТ, или провокация аритмического эпизода более “жестким” режимом стимуляции по сравнению с исходным.

Совокупность полного и частичного эффекта обозначалась как эффективность. При отсутствии полного или частичного эффекта препарат считался неэффективным.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA-6 фирмы StatSoft Inc. (США). Для сравнения результатов терапии пропафеноном с плацебо использовался метод оценки по бинарному признаку (наличие или отсутствие полного, частичного эффекта, эффективности) с составлением таблиц сопряженности и вычислением точного критерия Фишера: статистически значимыми считались отличия между группами при $p \leq 0,05$. При сравнении показателей эффективности терапии в четырех группах, соответствующих различным аритмиям, применялся критерий Краскел-Уоллиса: статистически значимыми считались отличия между группами при $p \leq 0,05$ [29].

Результаты

На рис. 1 представлены данные об эффективности пропафенона в сравнении с плацебо при различных видах наджелудочковых тахикардий на стационарном этапе исследования.

В группе больных с частыми пароксизмами ФП (Iгр.) при назначении плацебо у одного больного наблюдалось снижение частоты рецидивов аритмии более чем на 50%, но полного эффекта не было. Полный эффект терапии — отсутствие спонтанных рецидивов аритмии — отмечался на фоне приёма пропафенона у 7 из 14 человек, что составило 50,0% ($p=0,003$). Ещё у 1 больного частота рецидивов (количество аритмических эпизодов в неделю) снизилась более, чем на 50%. Таким образом, в группе больных с частыми пароксизмами ФП пропафенон был эффективен у 8 (57,1%) больных, что на 50% превышало эффект плацебо ($p=0,006$).

У пациентов с ОПРТ (IIгр.) при назначении плацебо частота и продолжительность пароксизмов аритмии оставалась прежней. При назначении пропафенона полный эффект терапии в сравнении с плацебо достигался в 4 случаях из 8 (50,0%, $p=0,039$). У 2 больных число спонтанных рецидивов в неделю уменьшилось более, чем на 50%. Эффективность терапии пропафеноном в сравнении с плацебо в этой группе больных была 75,0% ($p=0,004$). Лишь у одного больного для достижения эффекта терапии пришлось повысить дозу препарата с 450мг/сут до 900мг/сут.

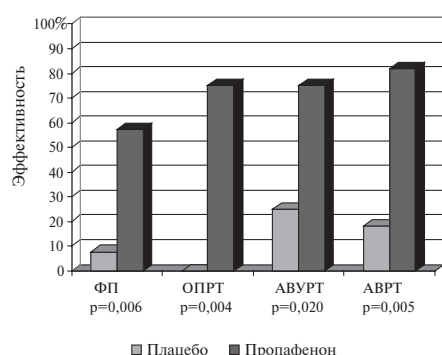


Рис. 1. Эффективность пропафенона у больных с различными видами пароксизмальных наджелудочковых аритмий в сравнении с плацебо.

У больных с АВУРТ (III гр.) на фоне лечения пропафеноном спонтанных рецидивов аритмии не наблюдалось. В то же время при проведении ЧПЭФИ на фоне плацебо аритмия провоцировалась у всех больных. Полный эффект пропафенона отмечался у 8 больных (66,7%, $p=0,0007$). При этом у семи из них полный эффект был обеспечен дозой пропафенона 450 мг/сут, а одному для его достижения дозу препарата пришлось увеличить до 900 мг/сут. Анализ частичного эффекта терапии в этой группе больных показал, что уже при назначении плацебо у 3 больных для того, чтобы спровоцировать аритмический эпизод, аналогичный спонтанному, требуется более “жесткий” режим стимуляции, то есть наблюдался “частичный эффект”. При назначении пропафенона в дозе 450 мг/сут частичный эффект в сравнении с плацебо констатирован ещё у 1 больного. Эффективность лечения пропафеноном у больных с АВУРТ составила 75%, что превышало эффект плацебо на 50% ($p=0,020$).

В группе с АВРТ (IV гр.) на фоне плацебо у всех больных удавалось спровоцировать аритмию, полный эффект терапии пропафеноном в сравнении с плацебо — отсутствие спонтанных рецидивов аритмии и невозможность спровоцировать их при ЧПЭФИ — отмечен у 9 из 11 больных (81,8%, $p=0,0001$). Такие результаты наблюдались при приёме пропафенона в дозе 450 мг/сут и в дальнейшем доза препарата не увеличивалась. Частичный эффект наблюдался на фоне плацебо у 2 больных, а при назначении им пропафенона эффект стал полным. Частичного эффекта пропафенона отмечено не было. Эффективность терапии в IV гр. составила 81,8%, превысив эффективность плацебо на 63,6% ($p=0,005$). Только у 2 больных терапия была неэффективной.

Эффективность пропафенона в отношении различных видов изученных аритмий достоверно не различалась ($p=0,190$).

Во время амбулаторного периода лечения больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями эффективность пропафенона со временем несколько снижалась, но оставалась достаточно высокой в течение всего периода наблюдения (до 3 меся-

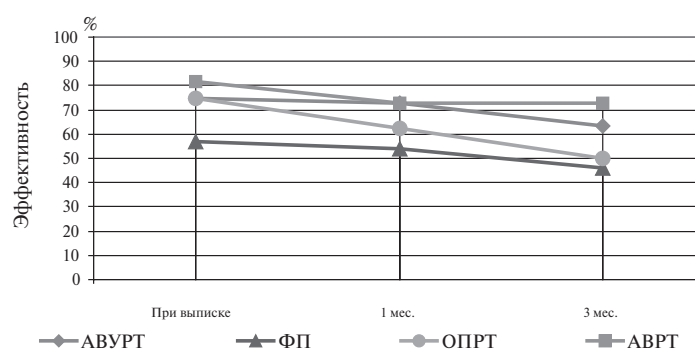


Рис. 2. Эффективность пропафенона при различных видах пароксизмальных наджелудочковых аритмий в период амбулаторного лечения.

цев). Динамику эффективности пропафенона во время амбулаторного лечения больных с частыми пароксизмами ФП, ОПРТ, АВУРТ и АВРТ можно видеть на рис. 2.

К концу третьего месяца эффективность пропафенона составляла в I гр. 46,2%, во II гр. — 50,0%, в III гр. — 63,6% и в IV гр. — 72,7%, что статистически значимо не отличалась от его эффективности на стационарном этапе лечения (I гр. $p=0,430$; II гр. $p=0,304$; III гр. $p=0,611$; IV гр. $p=0,500$).

Из 45 больных, лечившихся пропафеноном, побочные эффекты терапии наблюдались у 7 человек. В 2 случаях это был бронхоспастический синдром, в 3 — головокружение и нарушение зрения, у 1 больного отмечены диспептические явления и у 1 — посттахикардическое угнетение синусового узла с паузами при восстановлении синусового ритма до 2,2 с. Все эти эффекты появились уже в стационаре, что дало возможность своевременно произвести коррекцию лечения. Отмена терапии потребовалась только у 2 больных (4,4%) — у одного с ФП и у одного с АВУРТ. У 5 пациентов побочные реакции исчезли при уменьшении дозы пропафенона.

Выводы

1. У больных без тяжёлого органического поражения сердца пропафенон является эффективным и безопасным препаратом для профилактики частых рецидивов пароксизмальных фибрилляций предсердий, очаговой предсердной тахикардии, АВ узловой реципрокной тахикардии и АВ реципрокной тахикардии.

2. Эффективность пропафенона в отношении различных видов пароксизмальных наджелудочковых аритмий — фибрилляции предсердий, очаговой предсердной тахикардии, АВ узловой реципрокной тахикардии и АВ реципрокной тахикардии — значимо не различается.

3. Эффективность пропафенона, оцененная в стационаре по данным анализа спонтанных рецидивов аритмии или по результатам чреспищеводного электрофизиологического исследования, сохраняется и на этапе амбулаторного лечения.

Литература

1. Бунин Ю.А. Лечение тахикардий сердца. М.: Прогресс-Традиция, 2003. — Гл.1. — С.14-31.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // Circulation 2001; 104: 2118-2150.
3. Kastor J.A. Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1994, p.25-124.
4. Wolf PA, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study//Stroke 1991;22:983-8.
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)//Am.J.Cardiol 1994; 74:236-41.
6. Бунин Ю.А. Лечение тахикардий сердца// Практическая кардиология. Москва. 2003г., с 9.
7. Bialy D, Lehmann MN, Schumacher DN, Steinman RT, Meissner MD. Hospitalisation for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation (Abstr)// J Am Coll Cardiol 1992; 19: 41A
8. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // Europ.Heart. J. 2006; 27: 1979-2030
9. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia induced cardiomyopathy// Circulation 1997; 95: 562-4.
10. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study// Am Heart J 1983; 106: 389-96.
11. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study// Am J Med 1995; 98: 476-84.
12. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats//Circulation 1992; 1954-68.
13. Orejarena L.A., Vidaillet H.J., De Stefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population// J.Am.Coll. Cardiol.1998; 31:150-157
14. Бунин Ю.А. Фармакотерапия наджелудочковых тахикардий// Российский кардиологический журнал; №3(77); 2009: 1-9
15. Saoudi N., Cosio F., Waldo A. et al. A classification on atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases// Europ. Heart J. 2001; 22(14): 1162-1182.
16. Chen S.A., Chiang C.E., Yang C.J. et al Sustained atrial tachycardia in adult patients// Circulation,1994; 90: 1262-1278.
17. Berns E., Rinkenberger R.L., Jeang M.K. et al. Efficacy and safety of flecainide acetate for atrial tachycardia or fibrillation// Am. J. Cardiol. 1987; 59: 1337-1341.
18. Lucet V., Do N.D., Fidelle J. Anti-arrhythmia efficacy of propafenone in children// Arch. Mal. Coeur Vasis. 1987; 80: 1385-1393.
19. Colloridi V., Perri C., Ventriglia F. et al. Oral sotalol in pediatric atrial ectopic tachycardia// Am. Heart J. 1992; 123: 254-256.
20. Guccione P., Paul T., Garson A. Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young// J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 15: 1118-1124.
21. Roberts-Thomson K.S., Kistler P.M., Kalman J.M. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis and management// Curr. Probl. Cardiol. 2005; 30: 529-573.
22. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца/ Под ред. Сулимова В.А., Маколкина В.И. Медицина. Москва, 2001., с 144-159, 177-198.
23. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary // Eur. Heart J. 2003; 24: 1857-1897.
24. Garcia-Civera R., Sanjuan R., Morell S et al. Effect of propafenone on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia// PACE. 1984; 7: 649.
25. Ferguson J.D., Di Marco J.P. Contemporary management of supraventricular tachycardia// Circulation. 2003; 107: 1096-1099.
26. Olgin E.J., Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. / In Braunwald E., Zipes D., Libby P., Bonow R. (eds). Heart disease/ Saunders Company. 2005; p 803-863.
27. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures// JACC, 1995; 26: 555-573.
28. Федакина Л.Ф. Комбинированная профилактическая фармакотерапия пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. Автореф. дис. ...кандидата мед. наук: 14.00.06. — Москва, 2008.
29. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю.Реброва. — М.: Медиа Сфера. — 2003.

Поступила 07/06 — 2010

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II В ОТНОШЕНИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ РЕЗИСТИВНЫХ СОСУДОВ ПРИ ПРИЕМЕ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА

Ronald D. Smith¹, Hiroshi Yokoyama¹, David B. Averill¹, Lori Cooke¹, K. Bridget Brosnihan¹, Ernesto L. Schiffrin², Carlos M. Ferrario¹

¹ Hypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston Salem, North Carolina, USA; ² Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Резюме

Исследование VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) является рандомизированным клиническим испытанием в параллельных группах, сравнивающим влияние подавления ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов олмесартаном медоксомилом и подавления симпатической активации при лечении бета-адреноблокатором атенололом на ремоделирование подкожных резистивных сосудов малого калибра. Ремоделирование мелких резистивных сосудов может быть наиболее ранним патологическим изменением при артериальной гипертензии, предшествующим развитию клинических проявлений последней.

Методы: В данной статье приводится описание исходных характеристик участников исследования VIOS — 100 пациентов с артериальной гипертензией 1 ст. Целевым уровнем артериального давления (АД), на фоне продолжающейся в течение одного года терапии, являются значения ниже 140/90 мм рт. ст., в соответствии с критериями JNC-7. Ремоделирование резистивных сосудов оценивается с помощью биопсии глутеальной жировой ткани у пациентов с гипертензией и здоровых добровольцев с нормальным АД. Также будет изучена информативность неинвазивных гемодинамических параметров, состояния сосудов сетчатки и ряда биологических маркеров для прогноза и мониторинга морфологических и физиологических изменений сосудов на фоне обоих вариантов 12-месячной терапии.

Результаты: Основной конечной точкой исследования является выраженность сосудистого ремоделирования, по данным чрескожной глутеальной биопсии подкожных резистивных сосудов, у пациентов из обеих групп терапии, в сравнении со здоровыми добровольцами. В данной статье представлены дизайн исследования и основные исходные характеристики участников — пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией.

Заключение: Подавление РАС за счет блокады рецепторов к ангиотензину II 1 типа (АТ₁) может способствовать обратному развитию ремоделирования не только миокарда и почечных клубочков, но и резистивных сосудов малого калибра, тем самым обеспечивая более надежную защиту органов-мишеней.

Основной целью лечения артериальной гипертензии является замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, за счет эффективного контроля уровня артериального давления. Вплоть до настоящего времени, основное внимание уделялось предотвращению или обратному развитию выраженной стадии поражения органов-мишеней, характеризующейся такими осложнениями как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, почечная и сердечная недостаточность. Тем не менее, все шире признается необходимость раннего терапевтического вмешательства, на стадиях, предшествующих клиническим проявлениям поражения органов-мишеней. Одним из наиболее ранних морфологических изменений при артериальной гипертензии является ремоделирование резистивных сосудов малого калибра [1]. Обратное развитие ремоделирования артериол на фоне антигипертензивной терапии было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных и в ряде пилотных клинических испытаний [2-5]. Следующим этапом в изучении данной проблемы является сравнение

влияния контроля АД на сосудистое ремоделирование при приеме антигипертензивных препаратов различных классов, а также при терапии различными дозами антигипертензивных лекарственных средств. Использование неинвазивных маркеров для выявления пациентов из групп риска может способствовать более ранней диагностике сосудистых изменений, а также своевременному началу терапии, замедляющей прогрессирование ремоделирования резистивных сосудов малого калибра.

В данном исследовании изучаются неинвазивные гемодинамические параметры и ряд известных маркеров риска (уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина и фибриногена, микроальбуминурия) у пациентов с гипертензией и сосудистым ремоделированием. Влияние антигипертензивной терапии на морфологию сосудистой стенки изучается непосредственно, при миографическом исследовании подкожных глутеальных биоптатов [4, 6-9]. Изменения диаметра сосудов сетчатки будут изучены с помощью ретинофотографии, как альтернативного неинвазивного

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов с артериальной гипертензией 1 ст. (n=100)

Признак	Значение
Пол	
мужчины (%)	61
женщины (%)	39
Возраст (лет)	53±8 ^a
Этническая принадлежность	
лица европеоидной расы (%)	78
афро-американцы (%)	19
американские индейцы (%)	3
Длительность гипертензии (лет)	9,8±8,8 ^a
САД (мм рт. ст.)	147±11 ^a
ДАД (мм рт. ст.)	93±7 ^a
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	75±9 ^a
ИМТ (кг/м ²)	29±4 ^a
Рост (дюймы) [см]	68±4 ^a [173±10]
Вес (фунты) [кг]	190±34 ^a [86,2±15,4]
Сахарный диабет в семейном анамнезе (%)	52
Патология почек в семейном анамнезе (%)	16
Ранее назначенная антигипертензивная терапия	
диуретики (%)	33
ингибиторы АПФ (%)	28
антагонисты кальция (%)	17
бета-адреноблокаторы (%)	9
Комбинированная антигипертензивная терапия	
2 препарата (%)	30
3 препарата (%)	10
4 препарата (%)	3
Ежедневный прием аспирина (%)	27
Прием статинов (%)	13

Примечание: ^a значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”.

метода оценки влияния антигипертензивной терапии на состояние резистивных сосудов.

Методы

В соответствии с критериями Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7) [10], в исследование включались пациенты с артериальной гипертензией 1 ст., в возрасте от 30 до 70 лет. Скрининг был выполнен более чем у 500 больных. Критериями исключения были следующие признаки: измеренное в положении сидя диастолическое АД (ДАД) <90 мм рт. ст. либо >109 мм рт. ст.; систолическое АД (САД) <140 либо >179 мм рт. ст.; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет; инфаркт миокарда,

транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт в предшествующие 3 месяца; застойная сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка <50% либо иная выраженная сердечно-сосудистая патология; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; индекс массы тела (ИМТ) ≥35 кг/м²; онкологические заболевания; азотемия (креатинин сыворотки >3,0 мг/дл); калий сыворотки <3,3 мЭкв/л; выраженные гематологические либо гепатологические лабораторные нарушения; злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; гиперчувствительность к любому из изучаемых препаратов. Оценка исходных клинических и лабораторных параметров, наряду с выполнением глутеальной биопсии, также выполнялась у здоровых добровольцев с нормальным уровнем АД. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Школы Медицины Университета Wake Forest; у всех участников было получено письменное информированное согласие.

После скрининга и получения информированного согласия, выполнялось физикальное и лабораторное обследование, с подробным сбором анамнеза и забором образцов крови. Прекращался прием ранее назначенных антигипертензивных лекарственных средств. После 4 недель периода отмыкания, выполнялась рандомизация в отношении приема изучаемых препаратов. Из 500 скринированных пациентов, 150 были включены в исследование после получения информированного согласия, и 100 больных были рандомизированы в группы атенолола и олмесартана.

Подкожная глутеальная биопсия, ретинофотография, оценка неинвазивных гемодинамических параметров и маркеров сосудистого ремоделирования выполнялись исходно, за 1 неделю до начала лекарственной терапии. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Начальная доза атенолола составляет 50 мг/сут, с последующим титрованием дозы до 100 мг/сут через 2 недели. Начальная доза олмесартана медоксомила составляет 20 мг/сут, с последующим титрованием до 40 мг/сут. При уровне АД ≥140/90 мм рт. ст., к лечению добавляется гидрохлортиазид (12,5 мг/сут). Другие препараты, дополнительно назначаемые для контроля АД, включают амлодипин (5-10 мг/сут), гидрохлортиазид (25 мг/сут) и гидралазин (50-100 мг два раза в сутки). При недостижении целевых уровней АД на фоне приема высоких доз изучаемых препаратов и дополнительной терапии, пациенты исключаются из исследования. Контроль АД выполняется еженедельно. После 12-ой недели, визиты в клинику будут выполняться каждые 4 недели, и после 6 месяцев — каждые 6 недель (в течение последних 6 месяцев исследования).

Состояние сосудов оценивалось с помощью изучения артериол (диаметр 150-350 мкм) в подкожных глутеальных биоптатах. Глутеальная биопсия была выполнена у первых 55 пациентов, согласившихся

на проведение этой процедуры. Биопсия выполнялась дважды — через 4 недели от начала периода отмывания и по окончании исследования. После изоляции резистивных артерий малого калибра и установки канюль в каждом конце артериолярного сегмента, выполнялась его перфузия физиологическим раствором с 70% N₂, 25% O₂ и 5% CO₂, при температуре 37°C и давлении 60 мм рт. ст. Внешний диаметр (external diameter, ED) и диаметр просвета сосуда (lumen diameter, LD) измерялись с помощью миографа и программного обеспечения SoftedgeTM. Толщина сосудистой стенки (wall width, WW) рассчитывалась как (ED-LD)/2, отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (W/L) — как [(WW/LD) x 100 (%)], и площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) — как ($\pi/4 \times (ED^2 - LD^2)$) [11].

Гемодинамические параметры

Неинвазивная оценка гемодинамических параметров и функционального состояния сосудов выполняется до начала антигипертензивной терапии, а также трижды после начала приема антигипертензивных препаратов.

Сердечный выброс и сосудистое сопротивление

Импедансная кардиография выполняется в положении пациента лежа, после 5 минут отдыха, с помощью прибора ICG Monitor (Cardio Dynamics, San Diego, CA, США). После оцифровки изменений электрического импеданса, вычисляются значения сердечного выброса, общего сосудистого сопротивления и объема торакальной жидкости. Нормализованные значения сердечного выброса и общего сосудистого сопротивления определяются с учетом площади поверхности тела каждого пациента. Объем торакальной жидкости рассчитывается как величина, обратная исходному импедансу грудной клетки; изменения этого параметра прямо пропорциональны изменениям общего (внутри- и внесосудистого) объема жидкости. Воспроизводимость показателей, получаемых с помощью прибора BioZ[®] ICG у амбулаторных больных со стабильным клиническим течением, была показана ранее [12-14]. Их надежность была подтверждена при сравнении с результатами инвазивных методов у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сердечный выброс дополнительно измерялся с помощью системы HDI/Pulse WaveTM CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Egan, MN, США). Помимо определения ударного объема и сердечного выброса, анализ диастолического компонента пульсовой волны на лучевой артерии позволяет количественно оценить эластичность крупных и мелких артерий [15-16].

Таблица 2

Исходные уровни ряда лабораторных показателей у пациентов с гипертензией 1 ст. (n=100); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”

Признак	Значение
Сывороточные уровни:	
креатинин (мкмоль/л) [мг/дл]	79,2±17,6 [0,90±0,20]
калий (ммоль/л) [мЭкв/дл]	4,30±0,40 [4,30±0,40]
глюкоза (ммоль/л) [мг/дл]	5,41±0,49 [97,3±8,8]
общий холестерин (ммоль/л) [мг/дл]	5,46±0,95 [213±37]
холестерин ЛПНП (ммоль/л) [мг/дл]	3,36±0,78 [131±31]
холестерин ЛПВП (ммоль/л) [мг/дл]	1,27±0,41 [49,5±15,9]
триглицериды (ммоль/л) [мг/дл]	5,46±0,95 [166±92]
липопротеин (а) (мкмоль/л) [мг/дл]	1,29±1,37 [36,2±38,4]
холестерин ЛПОНП (мг/дл)	30,7±13,8
альдостерон (нмоль/л) [нг/дл]	0,31±0,16 [11,3±5,6]
гомоцистеин (мкмоль/л) [мг/л]	9,40±2,50 [1,27±0,34]
вч-СРБ (мг/дл)	0,30±0,34
ФНО-альфа (пг/мл)	25,3±14,5
ТФР-бета (нг/мл)	17,1±6,0
ICAM (нг/мл)	203±71
VCAM (нг/мл)	566±194
Плазменные уровни:	
ангиотензин II (пмоль/л) [пг/мл]	40,5±15,8 [42,3±16,5]
ангиотензин ₍₁₋₇₎ (пмоль/л) [пг/мл]	10,1±16,2 [13,1±21,0]
фибриноген (мкмоль/л) [мг/дл]	9,26±2,09 [315±71]
P-селектин (нг/мл)	100±29
PAI-1 (нг/мл)	56±42
Альбумин мочи (мг/г креатинина)	14±23

Примечание: вч-СРБ — высокочувствительный СРБ; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ФНО-альфа — фактор некроза опухолей альфа; ФНО-бета — трансформирующий фактор роста бета; ICAM, intercellular adhesion molecule — молекулы межклеточной адгезии; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; VCAM, vascular cell adhesion molecule — сосудистые молекулы клеточной адгезии.

Функциональное состояние сосудов

Функциональное состояние сосудов оценивается с помощью трех методов. Система анализа пульсовой волны SphygmoCor[®] PX (AtCor Medical, West Ryde, Sydney, Австралия) позволяет оценить форму волны давления в восходящем отделе аорты и показатели центральной аортальной гемодинамики. С помощью специального датчика давления регистрируется форма волны давления для луче-

Таблица 3

Ряд неинвазивных гемодинамических параметров у пациентов с гипертензией (n=100); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”

Признак	Значение
Центральное аортальное систолическое давление (мм рт. ст.)	131±16
Ударный объем (мл/мин)	87,2±20,3
Сердечный выброс (л/мин)	5,70±1,23
Периферическое сосудистое сопротивление (дин/сек/см-5)	1642±411
Плечелодыжечная скорость пульсовой волны (мм/с)	1659±245
Индекс аугментации (%)	30,9±10,7
Эластичность артерий крупного калибра (мл/мм рт. ст. x 10)	12,8±5,0
Эластичность артерий мелкого калибра (мл/мм рт. ст. x 100)	4,7±3,3

Таблица 4

Морфологические характеристики резистивных артерий, по данным подкожной глутеальной биопсии, у здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением (n=11) и у пациентов с гипертензией 1 ст. (n=55); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение” для демографических параметров и в виде “средняя величина ± стандартная ошибка среднего” для показателей состояния сосудов.

Признак	Здоровые добровольцы	Пациенты с гипертензией
Возраст (лет)	33±3	55±7a
Пол (М/Ж)	4/7	61/39
АД (мм рт. ст.)	111±9/71±8	148±10/92±7a
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,3±2,6	29±3a
Наружный диаметр (мкм)	290±61	324±97
Диаметр просвета сосуда (мкм)	238±50	251±83
Толщина сосудистой стенки (мкм)	26,1±6,8	36,8±10,1a
Отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (%)	11,0±2,0	15,4±3,9a
Площадь поперечного сечения меди (мкм ²)	22 493±10 361	35 182±20 012a

Примечание: ^a – $p < 0,05$ для сравнения со здоровыми добровольцами.

вой артерии, с последующим расчетом индекса аугментации [17, 18]. Растяжимость плечевой артерии оценивается методом воздушной плетизмографии, с помощью системы VascuMAP® (Carolina Medical, Inc., King, NC, США). Пневматическая манжетка и датчик давления используются для регистрации формы волны АД и объема замещения, с последующим расчетом сосудистой растяжимости.

Реактивность плечевой артерии (РПА) определяется с помощью оценки поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Ультразвуковое исследование плечевой артерии в В-режиме высокого разрешения выполняется с помощью датчика 10-13 МГц и системы Biosound Esaote (модель AU5, Biosound Esaote Inc., Indianapolis, IN, США). Сканы плечевой артерии, полученные исходно и через 4 минуты после окклюзии, записываются на видеокассете в режиме высокого разрешения. Измерения диастолического диаметра артерий выполняются с использованием 40 цифровых изображений [19].

Скорость артериальной пульсовой волны

Одновременное двустороннее измерение скорости артериальной пульсовой волны (СПВ) выполняется с помощью системы Colin® 2000 (Colin Corporation, San Antonio, TX, США). С помощью многоканальных датчиков давления, записываются показатели СПВ для участков “сонные артерии – сердце”, “плечевые артерии – сердце”, “сердце – бедренные артерии”, “бедренные артерии – лодыжка”, “плечевые артерии – лодыжка”, при одновременной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Лодыжечноплечевой индекс рассчитывается как отношение САД на задней большеберцовой артерии к САД на плечевой артерии [20].

Ретинофотография

Ангиография с флюоресцеином и фотография сосудов сетчатки будет выполнена в подгруппе участников исследования, на базе отделения офтальмофотографии Wake Forest Eye Center. Цветные изображения глазного дна, полученные с помощью ЭКГ-синхронизированной цифровой камеры Цейс, отражают состояние сосудов сетчатки в конце диастолы. Ангиография с флюоресцеином выполняется при длине волны возбуждения 480 нм и использованием фильтра для выделения длины волны внутрисосудистого флюоресцеина (550 нм). Будут анализироваться цветные и ангиографические изображения, полученные исходно и через 1 год антигипертензивной терапии, для оценки изменения диаметра сосудов на 75-100 мкм [21, 22].

Лабораторные показатели

Помимо оценки гематологических и метаболических параметров, определялись показатели липидного обмена, ЭКГ, анализа мочи, а также отношение натрия и креатинина мочи. Измерялись уровни гомоцистеина сыворотки, фибриногена плазмы и выраженность микроальбуминурии. Кроме того, определялись плазменные уровни ангиотензина II, ангиотензина ⁽¹⁻⁷⁾, Р-селектина и ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor, PAI) 1; сывороточные уровни альдостерона, вч-СРБ, сосудистых молекул клеточной адгезии (vascular cell adhesion

molecule, VCAM), молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), фактора некроза опухолей (ФНО) альфа, трансформирующего фактора роста (ТФР) бета-1, лептина и инсулина; а также тромбосана B_2 мочи. Уровни вч-СРБ определяются с помощью иммуноферментного анализа (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA; ALPCO, Windham, NH, США) [23]. Уровни Р-селектина, VCAM и ICAM определяются с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN, США), согласно инструкциям компании-производителя. Уровни ангиотензиновых пептидов измеряются с помощью радиоиммунного анализа, по описанной ранее методике [24, 25]. Тест-системы для радиоиммунного анализа используются для определения сывороточных уровней альдостерона, инсулина (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, США) и лептина (Linco Research, St. Charles, MI, США).

Конечные точки

Основной конечной точкой в данном исследовании является сравнение эффектов олмесартана медоксомила и атенолола на морфологию резистивных сосудов малого калибра. Эффекты антигипертензивных препаратов оцениваются по относительной (%) динамике отношения W/L. С учетом числа рандомизированных пациентов, у которых была выполнена биопсия ($n=55$), статистической мощности 90% и значении α для двустороннего t -теста 0,05, имеется возможность выявить изменения отношения W/L $>1,3\%$, при сравнении исходных и последующих значений, а также при сравнении между группами терапии. Для обеих групп будет проведена сравнительная оценка эффекта терапии на компоненты РАС, липидный профиль, маркеры воспаления, молекулы адгезии и такие известные маркеры риска, как гомоцистеин, фибриноген, вч-СРБ и микроальбуминурия. Будет проанализирована корреляция между морфологией артериол подкожных глутеальных биоптатов и демографическими характеристиками, динамикой состояния сосудов сетчатки, неинвазивными гемодинамическими параметрами и рядом биологических маркеров. Будут определены параметры, наиболее точно отражающие ремоделирование резистивных сосудов и его динамику на фоне антигипертензивной терапии. Данные представлены в виде “средняя величина $\pm$ стандартное отклонение”, если не указано иное.

Результаты

Данные исходного обследования

В исследование VIOS включались пациенты, проживающие в округе Piedmont, Северная Каролина, США. Из 500 скринированных больных, 350 не соответствовали критериям включения, вследствие нали-

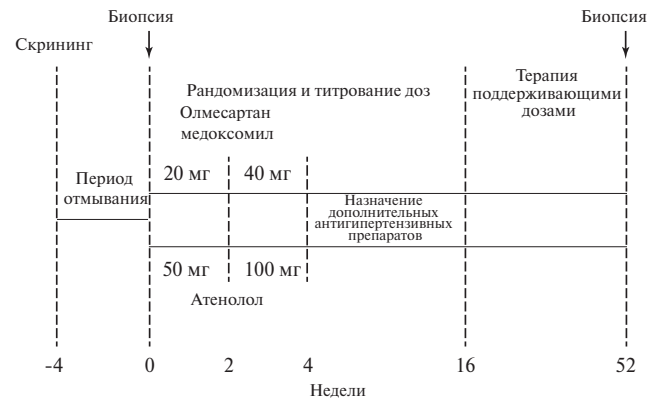


Рис. 1. Дизайн исследования. В качестве дополнительных антигипертензивных препаратов назначались гидрохлортиазид, амлодипин и гидралазин.

чия сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета или коронарной болезни сердца), высоких цифр АД либо избыточной массы тела и ожирения ($ИМТ \geq 35$). Остальные 150 больных соответствовали критериям включения и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В целом, 100 пациентов были включены в 52-недельное исследование, с предварительным периодом отмывания в течение 4 недель. Исходные характеристики участников представлены в табл. 1.

По данным диетологического анамнеза, 66% больных потребляли менее 200 мЭкв натрия в сутки. В то же время, по данным анализа отношения натрия и креатинина мочи, у 92% пациентов суточное потребление натрия не превышало 220 мЭкв. В семейном анамнезе (заболевания у сестер, братьев, родителей, бабушек и дедушек) у 88% больных выявлялась артериальная гипертензия, у 29% – сердечно-сосудистые заболевания, у 52% – сахарный диабет и у 16% – патология почек. До начала исследования, 75% пациентов получали как минимум один ранее назначенный антигипертензивный препарат (табл. 1): 33% принимали диуретики, 28% – ингибиторы АПФ, 17% – антагонисты кальция и 9% – бета-адреноблокаторы. Согласно протоколу исследования, никто из участников не получал ранее назначенные блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1 типа (БРА). В предшествующие исследованию 3 месяца, 43% больных получали комбинированную терапию: 30% принимали два препарата, 10% – три препарата, и 3% – 4 препарата. Гиполипидемическую терапию ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины) получали лишь 13% больных.

По данным физического обследования, средний рост участников составлял 173 ± 10 см, средний вес – 86 ± 15 кг, и средний ИМТ – 29 ± 4 кг/м². По классификации Keith-Wagner, у 23% участников регистрировалась 0 стадия, у 58% – I стадия и у 19% – II стадия гипертонической ретинопатии. После 4 недель периода отмывания, среднее АД достигало $147 \pm 11/93 \pm 7$



Рис. 2. Сравнение отношения W/L (wall/lumen, толщина сосудистой стенки / диаметр просвета сосуда) у 11 здоровых добровольцев и 55 пациентов с гипертензией. Представлены индивидуальные значения для мужчин и женщин, а также средние величины ($\pm$ стандартные отклонения) для здоровых добровольцев и пациентов с гипертензией.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми добровольцами.

мм рт. ст. В табл. 2 представлены исходные значения отдельных лабораторных показателей. Уровни восьми наиболее часто определяемых неинвазивных гемодинамических параметров представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведены морфологические характеристики резистивных артериол, по данным исходной подкожной биопсии глутеальной области у 55 больных и 11 здоровых добровольцев. Здоровые лица из группы контроля не страдали сопутствующей патологией; их средний возраст составлял 33 ± 3 года, при среднем ИМТ 24 ± 3 кг/м² и среднем АД $111 \pm 9/71 \pm 8$ мм рт. ст. Показатели WW, W/L и MCSA для резистивных сосудов малого калибра у пациентов с гипертензией были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц из группы контроля (рис. 2). Отношение W/L у больных гипертензией варьировало от 8,9% до 26,4%, в то время как в группе контроля оно составляло от 7,4% до 13,6%. Оценка 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти выполнялась с помощью двух шкал – Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention (INDANA) [26] и Consortium for Southeastern Hypertension Council (COSEHC) [27]. Уровни риска для обеих шкал были относительно низкими как для мужчин (32 ± 7 и 33 ± 7 , соответственно), так и для женщин (24 ± 8 и 21 ± 7 , соответственно) (данные представлены в виде “среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего”; $p > 0,05$).

Обсуждение

Во множестве недавно выполненных и продолжающихся исследований оценивается влияние снижения АД на сердечно-сосудистые и почечные

конечные точки. В ряде этих исследований БРА сравнивались с препаратами других классов, обладающими сходным гипотензивным действием. Как правило, оценка эффективности терапии проводилась у лиц пожилого возраста, с длительным стажем гипертензии. В нашем исследовании изучается морфология резистивных сосудов и ряд других параметров на ранних этапах гипертензии, до развития поражения органов-мишеней. Большинство потенциальных участников нашего исследования расценивали состояние своего здоровья как “хорошее” и “очень хорошее”, несмотря на данные лабораторно-инструментального обследования.

Уровни поведенческих факторов риска среди наших пациентов с артериальной гипертензией были ниже, чем в общей популяции, однако не могли считаться идеальными. Курение в анамнезе отмечалось у 41% больных, причем у 16% пациентов индекс курения (число выкуриваемых за сутки сигарет $\times$ число лет курения) превышал 10. В настоящее время продолжали курить 4% больных. По данным диетологического анамнеза, потребление соли более 200 мЭкв/сут отмечалось у 44% участников исследования, однако по результатам анализа отношения натрия и креатинина мочи, этот показатель достигал лишь 8%. Шестьдесят восемь процентов больных сообщали о выполнении того или иного вида физических упражнений, тем не менее, качественная и количественная оценка физической активности представлялась затруднительной. Средний ИМТ 29 кг/м² среди участников исследования, из которого исключались лица с ИМТ > 34 кг/м², свидетельствовал об относительно высокой распространенности избыточной массы тела. У 90% пациентов ИМТ превышал 25 кг/м².

Как и ожидалось, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе была достаточно высокой. Несмотря на нормальные уровни основных биохимических показателей, у значительного числа пациентов отмечалась дислипидемия. У 59% больных регистрировалось повышение концентрации липидов, однако лишь 13% принимали статины. Среди лиц, получающих гиполипидемическую терапию, у 38% сохранялась гиперлипидемия. Повышение сывороточных концентраций гомоцистеина и вч-СРБ, плазменного уровня фибриногена и микроальбуминурия выявлялись у значительной части больных. Лишь у 6% участников уровни этих четырех факторов риска (гомоцистеин, вч-СРБ, фибриноген и микроальбуминурия) были в пределах нормы. Частота повышения уровней одного, двух, трех и всех четырех факторов риска достигала, соответственно, 48%, 34%, 11% и 1%. Как известно, микроальбуминурия является важным маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек [28, 29].

У 8% наших пациентов экскреция альбумина с мочой превышала 40 мг/г креатинина. Изменения уровней ангиотензина и альдостерона отмечались достаточно редко: лишь у одного пациента концентрация альдостерона превышала норму ($39,8 \text{ нг/дл}$), и у остальных 7 больных уровни альдостерона были выше 20 нг/дл . Частота повышения уровней маркеров воспаления была относительно высокой. Так, у 66% пациентов уровни ФНО-альфа превышали верхнюю границу нормы ($15,3 \text{ пг/мл}$). Средний уровень ФНО-альфа составлял $25,3 \pm 14,5 \text{ пг/мл}$. Средние концентрации молекул адгезии ICAM и VCAM были в пределах ранее описанной нормы ($115\text{--}306 \text{ нг/мл}$ и $395\text{--}714 \text{ нг/мл}$, соответственно). Уровень 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти был низким как для шкалы INDANA, так и для шкалы COSEHC. В частности, относительный риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет по шкале INDANA составлял 1,06% для мужчин и 0,47% для женщин.

Уровни таких неинвазивных гемодинамических параметров, как сердечный выброс и ударный объем, были в пределах нормы. Как и ожидалось, рассчитанные уровни периферического сопротивления были повышенными у пациентов с гипертензией. Значения СПВ, индекса аугментации и эластичности артерий крупного и малого калибра зависели от возраста больных [30]. Возраст наших пациентов варьировал от 32 до 67 лет, при средних значениях 53 ± 8 лет. Девять больных были в возрасте 32–49 лет, 23 — в возрасте 40–49 лет, 43 — в возрасте 50–59 лет и 25 — в возрасте 60–67 лет. Согласно ранее полученным данным, средние значения плечелодыжечной СПВ у лиц в возрасте около 55 лет составляют 1350 мм/с [30]. Среди наших пациентов этот показатель достигал 1659 мм/с . Нормальные значения эластичности сосудов крупного и малого калибра, как было показано ранее, составляют >166 и $>860 \text{ мл/мм рт. ст.}$, соответственно [31]. У наших больных средние значения этих показателей достигали, соответственно, 128 и $465 \text{ мл/мм рт. ст.}$, что свидетельствовало о снижении сосудистой податливости.

Литература

1. Schiffrin EL. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. Hypertension Feb; 19 (2 Suppl.): 11 1-9, 1992.
2. Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. J. Cardiovasc Pharmacol Jul; 30 (1): 75-83, 1997.
3. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. Circulation Apr 11; 101 (14): 1653-9, 2000.
4. Sharifi AM, Li JS, Endemann D, et al. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. J. Hypertens Apr; 16 (4): 457-66, 1998.
5. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries with previously untreated essential hypertension. Hypertension Apr; 25 (4 Pt 1): 474-81, 1995.
6. Intengan HD, Deng LY, Li JS, et al. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. Hypertension Jan; 33 (1 Pt 2): 569-74, 1999.
7. Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, et al. Small artery structure and hypertension, adaptive changes and target organ damage. J. Hypertens Feb; 23 (2): 247-50, 2005.
8. Park JB, Charhonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. J. Hypertens Mar; 19 (3): 415-20, 2001.
9. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Hypertension Apr; 45 (4): 659-65, 2005.

Ремоделирование резистивных сосудов малого калибра является одним из основных признаков раннего сосудистого поражения при артериальной гипертензии [1]. У подавляющего большинства наших пациентов, которым была выполнена биопсия, имелись морфологические признаки ремоделирования сосудов малого калибра. Средние значения отношения W/L у 11 здоровых добровольцев с нормальным уровнем АД составляли $11,0 \pm 2,0\%$ (от 7,5% до 13,1%). У пациентов с гипертензией отмечалось повышение этого параметра на 40% — до среднего уровня $15,4 \pm 3,9\%$. Отношение W/L у больных с гипертензией варьировало от 8,9% до 26,4%; при этом лишь у 5 пациентов оно не превышало средний уровень для группы контроля. Таким образом, оценка выраженности сосудистого ремоделирования с помощью глутеальной биопсии может рассматриваться в качестве перспективного метода определения тяжести сосудистого поражения на ранних стадиях артериальной гипертензии [1, 7].

Заключение

Исследование VIOS предоставляет важную информацию о морфологии резистивных сосудов малого калибра, состоянии сосудов сетчатки, неинвазивных гемодинамических параметрах и биологических маркерах риска у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией 1 ст. Для большинства этих показателей исходные уровни превышали норму. В ходе исследования VIOS может быть установлено, оказывает ли класс антигипертензивного препарата существенное влияние на степень обратного развития сосудистого ремоделирования, и является ли это влияние независимым от гипотензивного эффекта изучаемых лекарственных средств. Подавление РАС за счет блокады AT_1 рецепторов может способствовать обратному развитию ремоделирования не только миокарда и почечных клубочков, но и резистивных сосудов малого калибра, независимо от их локализации. Это, в свою очередь, может обеспечивать более надежную защиту органов-мишеней.

10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 (6): 1206-52, 2003.
11. Yoltoyama H, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* Jul; 18 (7): 922-9, 2005.
12. Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* Apr 15; 89 (8): 993-5, 2002.
13. Marik PE, Pendelton JE, Smith R. A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med* Sep; 25 (9): 1545-50, 1997.
14. Ventura HO, Taler S.J, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic and therapeutic decision making. *Am J Hypertens* Feb; 18 (2 Pt 2): 26S-43S, 2005.
15. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* Sep; 26 (3) 503-8, 1995.
16. Zimlichman R, Shargorodsky M, Boaz M, et al. Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: reliability, and establishment of normal values for healthy European population. The seven European sites study (SESS). *Am J Hypertens* Jan; 18 (1): 65-71, 2005.
17. O'Rourke MF, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit* Aug; 9 (4): 179-85, 2004.
18. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* Dec; 16 (12 Pt 2): 2079-84, 1998.
19. Bond S, Riley WA, Barnes RW, et al. Validation studies of a noninvasive real time B-scan imaging system. In: Budinger TF, Berson AS, Ringquist I, et al., editors. *Noninvasive techniques for assessment of atherosclerosis in peripheral, carotid, and coronary arteries*. New York: Raven: 107-203, 1982.
20. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* May; 25 (3): 359-64, 2002.
21. Brinchmann-Hansen O, Sandvik L. The width of the light reflex on retinal arteries and veins. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug; 64 (4): 433-8, 1986.
22. Dahlöf R, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* May; 1 (1): 35-44, 1992.
23. Herrington DM, Brosnihan KB, Pussier BE, et al. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* Sep; 86 (9): 4216-22, 2001.
24. Nakamoto H, Ferrario CM, Fuller SB, et al. Angiotensin-(1-7) and nitric oxide interaction in renovascular hypertension. *Hypertension* Apr; 25 (4 Pt 2): 796-802, 1995.
25. Senanayake PD, Moriguchi A, Kumagai H, et al. Increased expression of angiotensin peptides in the brain of transgenic hypertensive rats. *Peptides* 15 (5): 919-26, 1994.
26. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ* Jul 14; 323 (7304): 75-81, 2001.
27. Houston MC, Basile J, Bestermann WH, et al. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. *Am J Med Sci* Jun; 329 (6): 276-91, 2005.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Amoroso A, et al. Silent ischemia is more prevalent among hypertensive patients with microalbuminuria and salt sensitivity. *J. Hum Hypertens* Jan; 17 (1): 13-20, 2003.
29. Tomura S, Kawada K, Saito K, et al. Prevalence of microalbuminuria and relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population. *Am J Nephrol* 19 (1): 13-20, 1999.
30. Tomiyama H, Yanrasliina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement: a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* Feb; 166 (2): 303-9, 2003.
31. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* Jun; 33 (6): 1392-8, 1999.

Abstract

The VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) study is a randomized, parallel study to determine the relative effects of suppressing the renin-angiotensin system (RAS) with the angiotensin receptor antagonist olmesartan medoxomil versus suppressing sympathetic drive with the beta-adrenoceptor antagonist atenolol on remodeling of the subcutaneous small resistance vessel. Remodeling of small resistance vessels may be the earliest pathologic finding associated with hypertension. It may predate the onset of clinically apparent hypertension.

Methods: In this study, 100 patients with stage I hypertension are characterized at baseline before being treated for 1 year to obtain a goal BP of less than 140/90 mm Hg, as defined by Joint National Committee (JNC)-7. Resistance vessel remodeling is determined using the gluteal fat biopsy technique in the hypertensive patients and a group of normotensive healthy volunteers. Additionally, efforts will be made to define whether noninvasive hemodynamic parameters, retinal vessel measurement changes, or biologic markers may predict and track the underlying vascular morphologic and physiologic changes induced by either regimen during the 12-month treatment period.

Results: The primary endpoint will be the degree of vascular remodeling as obtained from percutaneous biopsy of gluteal subcutaneous resistance vessels in each of two treatment arms compared with the healthy volunteers. The design of the study and the pertinent baseline characteristics of these patients with uncomplicated essential hypertension are presented.

Conclusion: The suppression of the RAS by the blockade of angiotensin II type 1 (AT (1)) receptors may demonstrate remodeling effects on the ubiquitous small resistance vessels similar to that seen in the myocardium and renal glomeruli, thus affording more complete end-organ protection.

Поступила 09/09 – 2010

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

Симоненко В.Б.¹, Голиков А.П.², Спасский А.А.^{3*}

Центральный военный госпиталь им П.В. Мандрыки¹; НИИ СП им. Н.В.Склифосовского²; Национальное агентство клинической фармакологии и фармации³, Москва

Резюме

Медикаментозная терапия ишемической болезни сердца (ИБС) призвана решить главную задачу — уменьшение потребности миокарда в кислороде или увеличение его доставки посредством вазодилатации. На сегодняшний день метаболическая терапия представляет наибольший интерес, т. к. она может решить проблему уменьшения потребления кислорода и значительно улучшить эффективность утилизации его миокардом в условиях ишемии. Цель исследования — изучение эффективности догоспитальной терапии цитопротектором Мексикор с последующим его внутрикоронарным введением в первые часы острого инфаркта миокарда (ОИМ). Обследовано 112 пациентов с ОИМ, госпитализированных не позднее 4ч от начала заболевания. Успешная ангиопластика инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) и внутрикоронарное введение кардиопротектора Мексикор способствует значительному повышению клинической эффективности восстановления коронарного кровообращения и является профилактикой реперфузионного повреждения миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия, ангиопластика, инфаркт-ответственная коронарная артерия, внутрикоронарное введение, реперфузионное повреждение миокарда.

По данным ВОЗ, в 2009 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из первых мест среди причин инвалидизации и смертности населения развитых стран. Одним из самых грозных проявлений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ).

В патогенезе ОИМ, т. е. в развитии ишемического некроза мышцы сердца, важную роль играет полное прекращение кровоснабжения определённого участка мышцы сердца в результате острой окклюзии коронарной артерии [2]. Уже спустя 20–40 мин после прекращения кровотока в коронарной артерии начинаются первые деградиационные изменения кардиомиоцитов [1], что проявляется в постепенном уменьшении запасов гликогена, набухании митохондрий, разрушении саркоплазматического ретикула, деструкции митохондрий. При ишемическом некрозе миокарда происходит резкое уменьшение окислительного фосфорилирования и одновременное накопление в мышце продуктов анаэробного гликолиза, в частности, лактата [2]. Одновременно происходит накопление незэстерифицированных жирных кислот, наблюдается постепенный выход из клеток ионов калия (K^+), в повреждённых митохондриях и цитоплазме миофибрилл накапливаются ионы кальция (Ca^{++}) вследствие резкого снижения запасов энергетических субстратов в кардиомиоците [3]. Таким образом, в результате накопления вышеперечисленных продуктов, запускается порочный круг, который усугубляет ишемию и увеличивает зону некроза. И из микроскопических некротических изменений миокарда в первые часы прекращения кровотока по коронарной артерии, уже спустя 10–12 часов появляются макроскопические очаги некроза мышцы сердца, указывающих на расширение и углубление

некротического процесса [3, 4]. Это определяет необходимость поиска способов быстрого и эффективного восстановления кровотока в коронарной артерии с целью прекращения коагуляционного некротического процесса и миоцитолита в сердечной мышце.

В настоящее время имеются три способа восстановления кровотока в окклюзированной коронарной артерии. Наиболее распространённый из них — медикаментозный внутрикоронарный тромболизис, который обеспечивает частичное восстановление кровотока в коронарной артерии. Второй способ — хирургическая реваскуляризация миокарда, которая позволяет восстановить кровоток в инфаркт — ответственной артерии (ИОА) путём обходного шунтирования окклюзированного участка. Третий — первичная ангиопластика и стентирование инфаркт — указанной артерии, в результате которого наиболее полно удаётся восстановить её проходимость [2].

Однако, существует точка зрения, что после восстановления кровотока по инфаркт — ответственной артерии, т. е. при реперфузии миокарда, может продолжаться его повреждение вследствие недостатка эндогенных энергетических субстратов и вхождения ионов Ca^{++} , равно как и продуктов анаэробного гликолиза в повреждённые клетки [10]. В результате развивается стойкая контрактура мышечных волокон [1]. Лабораторным индикатором этого негативного процесса является повышенная концентрация в крови биохимических маркеров повреждения миокарда — креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также белка-маркера повреждения кардиомиоцитов — тропонина I [3].

Повышение кардиоспецифических ферментов при ОИМ (нередко в десятикратном размере) некоторые

авторы даже рекомендуют использовать как индикатор восстановления кровотока при острой окклюзии ИОА, т. е. как показатель реперфузии миокарда [13]. Стандартная медикаментозная терапия ИБС направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки посредством вазодилатации. Благодаря большому числу клинических исследований, алгоритмы применения этой терапии известны и являются постулатом. На сегодняшний день наибольший интерес представляет группа препаратов, направленных на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии— метаболическая терапия [13]. Изменение метаболизма миокарда при ишемии и реперфузии открывают широкую возможность для медикаментозного воздействия. Ряд исследований посвящен именно попытке сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов после реперфузии [4]. Однако в большинстве случаев метаболическую терапию начинали проводить слишком поздно, вследствие чего вероятность попадания лекарства в инфартированную область в момент реперфузии была крайне низка [4]. Преодоление данной проблемы, на наш взгляд, возможно двумя путями или их сочетанием: 1) использование метаболической терапии на догоспитальном этапе вместе с основными классами антиангинальных препаратов; 2) введение препарата непосредственно в реканализированную инфаркт-ответственную артерию, что могло бы, по всей вероятности, более эффективно и в достаточной концентрации воздействовать на страдающий миокард [12].

Нашей задачей являлся выбор оптимального препарата, который бы отвечал следующим требованиям: препарат должен обладать высокой биодоступностью, по механизму действия быть энергетическим субстратом, который легко и доступно попадает в кардиомиоцит и быть достаточно долго действующим. Среди большинства известных метаболических препаратов в биохимическом плане наиболее перспективным представляется новый отечественный препарат Мексикор [13], поскольку он является готовым и единственным субстратом для получения АТФ кардиомиоцитом, будучи одновременно и мощным антигипоксантом, благодаря чему возможной точкой его приложения является как оглушенный, так и гибернирующий миокард.

На сегодняшний день существуют работы, доказывающие эффективность препарата у пациентов, страдающих хроническими формами ИБС. Также известно положительное влияние препарата на течение заболевания у пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, однако нет данных об эффективности препарата у пациентов с ОИМ на догоспитальном периоде, а также в сочетании с интервенционными процедурами, системной тромболитической терапией. Вызывает интерес

влияние препарата на реперфузионное повреждение миокарда.

Цель исследования — изучение результативности догоспитальной терапии цитопротектором Мексикор с последующим внутрикоронарным введением препарата в первые часы ОИМ в группах сравнения.

Материал и методы

В исследование были включены 112 пациентов с ОИМ, госпитализированных не позднее 4-х часов от начала заболевания, из которых сформировали 3 группы. Первую составили 39 пациентов, которым на догоспитальном этапе осуществляли системную тромболитическую терапию в сочетании с внутривенным введением Мексикора в дозе 200 мг. В стационаре им выполняли механическую реканализацию и ангиопластику ИОА с внутрикоронарным введением препарата (200мг). Вторая группа — 41 пациент, которым Мексикор в дозе 200мг первично внутрикоронарно вводили во время проведения эндоваскулярной процедуры. Пациентам третьей (контрольной) группы (32 человека) осуществляли ангиопластику ИОА.

В пределах первых 6 часов от начала заболевания всем пациентам была выполнена селективная коронарография, левая вентрикулография, процедура реканализации и ангиопластики инфаркт-ответственной коронарной артерии. В исследование были включены пациенты с полной окклюзией коронарной артерии в проксимальной или средней её трети с антеградным кровотоком TIMI 0. В первую группу включили пациентов с обязательным эффективным системным тромболитизмом. Формирование второй и третьей групп производилось в стационаре путём рандомизации пациентов.

Внутривенное введение Мексикора в первой группе начинали на догоспитальном этапе после введения тромболитика в дозе 200 мг на 150 мл физиологического раствора (ФР). Пациентам первой и второй групп осуществляли внутрикоронарное введение Мексикора после первой дилатации ИОА (200 мг препарата разводили в 40 мл ФР и вводили в течение 10 мин). После окончания процедуры осуществляли внутривенное (3 раза в день в течение 5 сут), затем внутримышечное (3 раза в день в течение 9 сут) введение препарата с последующим переходом на пероральную форму препарата по разработанной схеме.

Забор крови (5 мл из кубитальной вены) на маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонин I, миоглобин) в соответствии с существующими рекомендациями проводили в момент реканализации и через 12 и 24 ч после выполнения процедуры [8]. После 15-минутной инкубации кровь центрифугировали при скорости 4000 об/мин в течение 10 мин. Сыворотку замораживали при -20°С. Количественное определение тропонина I и миоглобина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа

Таблица 1

Исходные клиничко-anamнестические и лабораторные данные обследованных лиц

Показатель	Группа		
	I (n=39)	II (n=41)	III (n=32)
Средний возраст, лет	53±8,1	54±9,1	58±11,1
Мужчин в группе, %	90,9±2,7	80,5±35,6	83,3±36,1
Гипертоническая болезнь, %	54,5±39,1	64,2±41,6	58,3±38,6
Курение, %	63,6±37,5	69,7±44,6	66,7±36,1
ИБС в анамнезе, мес	4,8±1,9	6,4±2,3	7,2±3,1
Гиперхолестеринемия, %	54,5±39,1	67,3±34,1	58,3±38,6
Гипертриглицеридемия, %	63,6±37,5	57,6±42,5	38,5±42,4
Фракция выброса левого желудочка, %	41,1±0,9	45,2±0,9	39,3±0,7
Недостаточность кровообращения, %	33,2±3,5	18,4±3,4	35,9±4,1

с использованием моноклональных антител к миоглобину и кардиальной изоформе тропонина I (диагностические наборы “Myoglobin ELISA”, “Troponin I ELISA”, DRG Instruments GmbH, Германия) на микропланшетном фотометре E-Liza Mat-3000 (DRG International Inc., США) при длине волны 450 нм. Чувствительность используемых диагностических наборов для определения миоглобина и тропонина I составила 5,0 нг/мл и 1,0 нг/мл соответственно. Диагностически значимыми при повреждении миокарда считались повышение концентрации тропонина I выше 1,5 нг/мл и миоглобина выше 90 нг/мл.

Эффективность введения препарата на догоспитальном этапе (37 пациентов) осуществляли с помощью заполнения стандартных опросных карт врачами бригад скорой помощи.

В дальнейшем все больные наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии — ОРИТ (для терапевтических больных), из которого на третьи сутки от начала заболевания их переводили в кардиологическое отделение. При отсутствии противопоказаний проводилось холтеровское мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия.

Отличительной особенностью исследования явилось то, что всем пациентам на 10-е сутки течения заболевания выполняли вентрикулографию с последующим сравнительным анализом глобальной и сегментарной сократимости для изучения влияния препарата на гибернирующий и оглушенный миокард. Средний срок пребывания пациентов в стационаре составил 12,1±1,8 сут.

Статистическая обработка материала проведена с помощью оценки количественных и качественных признаков (t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий χ^2 и точный критерий Фишера).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены исходные клиничко-лабораторные данные исследованных пациентов.

Большинство больных (в основном мужчины) были курящими, страдали артериальной гипертонией

и нарушениями липидного обмена (более 60% случаев). В анамнезе ни у одного пациента не было ОИМ, т. е. у всех это был первый ОИМ в жизни.

В первой группе пациенты поступили в стационар в среднем спустя 4,7 ч от начала ангинозного приступа, во второй — через 4,5 ч, в третьей — через 4,2 ч; разброс составил от 1,4 до 5 ч. У всех больных на ЭКГ отмечали формирование зубца Q в отведениях, соответствующих зоне ОИМ, в сочетании с элевацией сегмента ST в этих же отведениях. У 21,1% пациентов первой, 14,3% — второй и у 25,0% третьей группы в момент поступления наблюдали частые желудочковые экстрасистолы (единичные или парные). У 16,2% во второй группе и у 14,9% в первой отмечали нарушение внутрижелудочковой проводимости (неполную блокаду левой ножки пучка Гиса). Недостаточность кровообращения проявлялась в виде небольшого количества хрипов в нижних отделах легких, одышки в покое и тахикардии.

По данным контрастной вентрикулографии фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила в среднем 43,0±0,8%. Среднее значение глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ в исследуемых группах представлены на рис 1.

Чаще отмечался выраженный акинез передне-латерального и верхушечного сегментов ЛЖ (от 42 до 51%).

Вместе с тем, в неповрежденных сегментах ЛЖ наблюдали компенсаторный гиперкинез, который, по данным ЭхоКГ, снижался и возвращался к норме через 1-2 недели. Непосредственно после диагностической процедуры селективной коронароангиографии (КАГ) выполнялось интервенционная эндоваскулярная процедура (баллонная ангиопластика и/или стентирование ИОА). Некоторые клиничко-ангиографические характеристики в изученных группах больных представлены в табл. 2.

В 95% случаев внутри- и межсистемный коллатеральный кровоток у обследуемых пациентов отсутствовал. Лишь у одного пациента в первой группе отме-

Таблица 2
Исходные клинико-ангиографические данные
обследованных

Показатель	Группа		
	I (n=29)	II (n=31)	III (n=32)
Средний диаметр сосуда, мм	3,5±0,3	3,4±0,3	3,3±0,4
Средняя протяженность окклюзии, мм	23±0,6	21±0,7	24±0,6
Среднее количество поражённых артерий	1,3±0,3	1,2±0,4	1,2±0,4
Наличие коллатералей, %	10	0	0
Предилатация, %	100	100	100
Среднее время процедуры, мин	67±11	57±14	71±12
Среднее время скопии, мин	20,9±6,8	23,3±8,2	18,3±5,9
Средний расход контраста, мл	327±56	317±63	348±69
Ангиографический успех, %	100	100	100

Таблица 3
Медикаментозная терапия в изученных группах (%)

Медикаменты	Группа		
	I (n=39)	II (n=41)	III (n=32)
Нитраты	91±3,1	90±3,3	80±4,1
β-блокаторы	82±4,2	72±4,1	80±4,3
Антагонисты Са	52±5,2	43±5,2	40±5,1
Антиангинальные препараты:			
одной группы	0	0	0
двух групп	61±5,1	63±5,2	72±4,8
трех групп	43±5,1	42±5,3	34±4,9

Таблица 4
Сократимость левого желудочка по данным ЭхоКГ

Показатель	Группа			p
	I (n=29)	II (n=31)	III (n=32)	
Фракция выброса левого желудочка, %	46±8	49±8	37±6	<0,05
Аневризма левого желудочка, %	33,3±42,5	25,2±34,5	46,2±38,7	нд

Таблица 5
Данные велоэргометрии

Показатель	Группа		
	I (n=26)	II (n=30)	III (n=28)
Средняя толерантность к физической нагрузке, Вт	89±19	81±17	51±26

чали наличие 1 степени коллатерального заполнения дистального русла окклюзированной артерии по межсистемным коллатералям. Ангиопластику выполняли в среднем через 5,4±0,6 ч от начала ангинозного приступа в первой группе, через 4,8±0,5 ч – во вто-

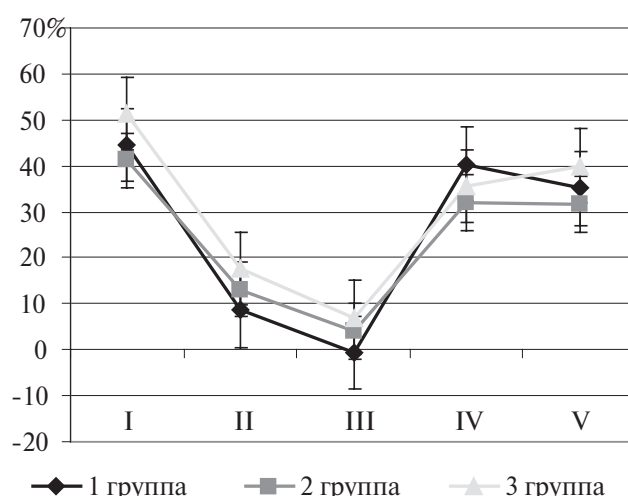


Рис. 1. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка в группах обследованных.

рой, через 4,9±0,5 ч – в третьей. Во всех случаях процедура была успешной: отсутствовала угрожающая диссекция, эмболизация дистального русла, не наблюдали замедления антеградного кровотока. Средний расход контрастного вещества в группах был примерно одинаков. Реканализацию коронарной артерии выполняли гидрофильными проводниками. Для адекватной оценки ангиометрических характеристик окклюзии проводили предилатацию баллоном диаметром 1,5-2 мм. После этого проводили анализ поражённого участка с помощью цифровой компьютерной ангиографии с последующим выбором баллона необходимого диаметра и достижением адекватного ангиографического результата. После выполнения процедуры больных в течение 1-2 сут наблюдали в ОРИТ (осложнений процедур и летальности не зарегистрировано), затем их переводили в кардиологическое отделение.

У всех пациентов течение заболевания на госпитальном этапе было гладким, серьёзных осложнений не отмечали. Больные получали принятую в центре медикаментозную терапию. Различий в исследуемых группах по антиангинальной терапии на госпитальном периоде ОИМ не было (табл. 3).

Дезагрегантная терапия после выполненной эндоваскулярной процедуры была стандартной: тиклопидин в дозировке 500 мг/сут в течение месяца и постоянно аспирин 100 мг/сут. Через 7 дней после ее проведения всем больным проводили повторную ЭхоКГ, спустя 10 дней при отсутствии противопоказаний оценивали толерантность к физической нагрузке с помощью велоэргометрии. Пациентам, течение заболевания которых осложнилось развитием аневризмы передней стенки ЛЖ, пробу с физической нагрузкой не проводили. Данные проведенных исследований представлены в табл. 4 и 5.

Таким образом, в первой и второй группах не наблюдали какой-либо динамики показателей

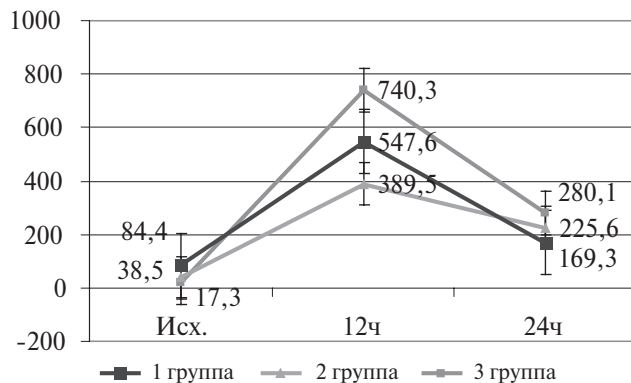


Рис. 2. Динамика абсолютной концентрации тропонина I.

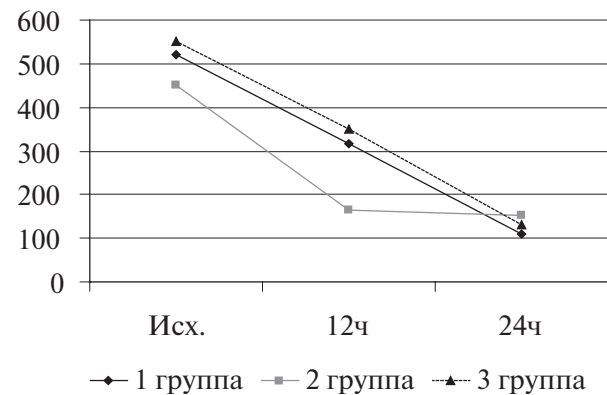


Рис. 3. Динамика абсолютной концентрации миоглобина.

ФВ ЛЖ по сравнению с исходной (по данным ЭхоКГ), тогда как в третьей группе отмечали снижение ФВ в среднем на 12% ($p < 0,05$). Аневризму ЛЖ наблюдали у 9 больных в первой, у 7- во второй группе. Наличие аневризмы левого желудочка у пациентов третьей группы отмечали чаще — в 15 случаях (нд).

Как видно из таблицы, изучение толерантности к физической нагрузке проводили 26 пациентам в первой группе, 30 — во второй, 28 — в третьей, при этом более высокие показатели отмечены в первой и второй группах.

Известно, что исследование некоторых компонентов крови может дать важную информацию, как о качественных, так и количественных характеристиках ишемического повреждения миокарда [4]. Наиболее важными из них являются тропонины — белки, локализующиеся на тонких миофиламентах сократительного аппарата кардиомиоцитов. Тропоновый комплекс состоит из 3 компонентов — тропонинов С, Т, I. Кардиальные тропонины Т и I являются специфичными белками повреждения кардиомиоцитов, имеющими приблизительно одинаковую чувствительность и специфичность [10,11]. Минимальное время повышения тропонина после окклюзии ИОА составляет 4-6 ч [6,7]. В исследовании первый забор крови на маркеры повреждения проводился в момент реканализации ИОА. Диапазон значений концентраций тропонина I в крови колебался в изученных группах от 0 до 20 нг/мл, в среднем составил 9 ± 5 нг/мл в I группе против 13 ± 6 нг/мл в группе контроля (нд). Поскольку одной из задач исследования была оценка влияния внутрикоронарного введения Мексикора на реперфузионное повреждение кардиомиоцитов при ангиопластике ИОА в остром периоде развития инфаркта миокарда, а также изучение эффективности догоспитального введения препарата, то вторую контрольную точку забора крови определяли через 12 часов как максимум повышения концентраций тропонина после реперфузии ИОА [7,8]. Первый забор крови выполняли при поступлении в стационар в течение 1 ч,

второй — через 12 ч от клинических проявлений реперфузии, возникших в машине скорой помощи, третий забор — спустя 24 ч. Концентрация диагностического белка в изученных группах достоверно различалась ($p < 0,05$; рис. 2).

Максимальные различия уровня концентрации тропонина I через 12 ч наблюдали между второй и третьей группами ($p < 0,05$), что объективно может свидетельствовать о меньшем повреждении кардиомиоцитов [9], тогда как между первой и третьей группами отмечали лишь тенденцию ($p = 0,07$) к снижению кардиоспецифичных ферментов (вследствие реперфузионного повреждения кардиомиоцитов), свидетельствующих о восстановлении кровотока в ИОА [11,12].

Чувствительным маркером неспецифического повреждения миокарда служит также миоглобин. Динамика изменения его концентрации представлена на рис. 3.

Исходный уровень миоглобина был приблизительно равен в трёх группах, тогда как на второй контрольной точке отмечали тенденцию к снижению концентрации миоглобина во второй группе по сравнению с третьей, однако эти данные были недостоверны.

Всем пациентам на 10-е сутки течения заболевания была выполнена контрольная вентрикулография для оценки динамики глобальной и сегментарной сократимости миокарда ЛЖ. Динамика ФВ ЛЖ, а также КДО и КСО ЛЖ в исследуемых группах представлена на рис. 4-6.

В группах с использованием цитопротектора Мексикор отмечали достоверно более высокую ФВ, а также достоверную положительную динамику конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) и конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) на 10-е сутки течения заболевания по сравнению с контрольной группой.

Особенностью проведенной работы являются три обстоятельства. Во-первых, введение цитопротектора Мексикор проводилось на догоспитальном этапе.

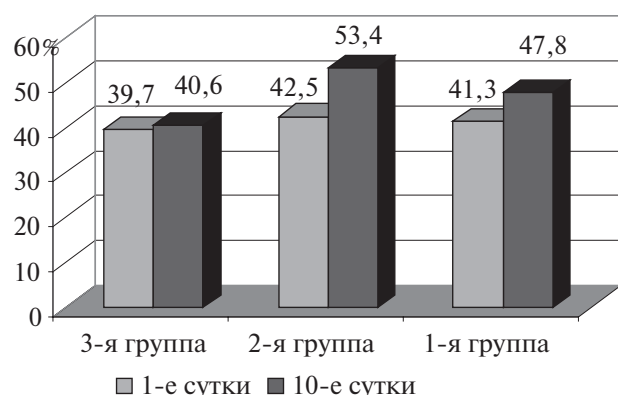


Рис. 4. Динамика фракции выброса левого желудочка.

Во-вторых, введение препарата непосредственно в ИОА после ее реканализации и ангиопластики позволило достигнуть ограничения реперфузионного повреждения кардиомиоцитов. В-третьих, применение на госпитальном этапе метаболической терапии (Мексикор) благоприятно влияло на гибернирующий миокард, что подтвердилось при сравнении глобальной и сегментарной сократимости миокарда левого желудочка исходно и на 10-е сутки заболевания.

Известно, что наиболее ранняя реканализация способствует ограничению зоны инфаркта миокарда. Это невозможно без своевременной доставки пациента бригадой скорой помощи в стационар. Интервал времени, который проходил от звонка пациента диспетчеру до госпитализации в БИТ, в нашем исследовании был меньше, нежели в некоторых зарубежных исследованиях, и в среднем составил 109 ± 31 мин, что позволило раньше выполнить реканализацию и ангиопластику ИОА. Кроме того, некоторым пациентам наряду с тромболитической терапией назначали цитопротектор. Эти пациенты ощущали себя лучше и к моменту поступления в БИТ у них отмечали более стабильные величины АД, менее остро протекал реперфузионный синдром (уменьши-

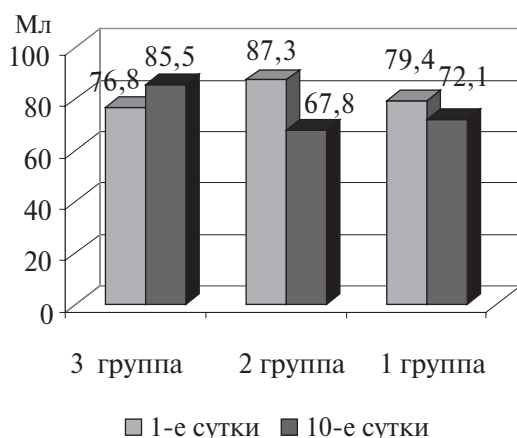


Рис. 6. Динамика конечного систолического объема левого желудочка.

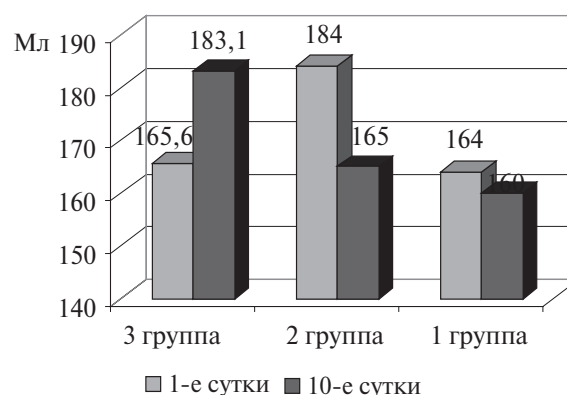


Рис. 5. Динамика конечного диастолического объема левого желудочка.

лось количество экстрасистол и отмечалось не столь значительное падение АД, реже наблюдалась тошнота и рвота).

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют: чем раньше начата метаболическая терапия, тем менее выражено реперфузионное повреждение кардиомиоцитов. Низкая эффективность метаболической терапии может быть обусловлена недостаточной дозой и/или неадекватным воздействием вводимого препарата. Отечественный цитопротектор Мексикор является одним из первых метаболических препаратов, который обладает принципиально иным механизмом действия. Он достаточно быстро накапливается в мышце сердца и имеет долгий период полувыведения. При внутривенном введении благоприятно влиял на ограничение зоны повреждения и защиту миокарда, что связано с выраженными кардиопротективными свойствами препарата, обеспечивающими улучшение митохондриального транспорта, энергетики оглушенного и гибернирующего миокарда в условиях острой и хронической ишемии.

На основании полученных результатов доказано, что введение препарата непосредственно в ИОА по сравнению с внутривенным является более эффективным для профилактики реперфузионного повреждения кардиомиоцитов. Это предположение было подтверждено данными биохимических анализов кардиоспецифичных ферментов: выявлено двукратное достоверное снижение уровня концентрации специфического маркера некроза кардиомиоцитов тропонина I в группе с внутрикоронарным введением Мексикора по сравнению с контролем.

Выводы

1. Восстановление коронарного кровотока в первые 4 ч от начала развития острого инфаркта миокарда является патогенетическим способом лечения заболевания, определяющим его дальнейшее течение и прогноз.

2. Стентирование и первичная ангиопластика инфаркт-ответственной коронарной артерии является радикальным и эффективным методом восстанов-

ления коронарного кровообращения у больных острым инфарктом миокарда.

3. Профилактика реперфузионного повреждения миокарда с помощью кардиопротектора Мексикор способствует значительному повышению клинической эффективности восстановления коронарного кровообращения. Максимальный успех отмечен при внутрикоронарном введении

препарата непосредственно после успешной ангиопластики инфаркт — ответственной коронарной артерии.

4. Сравнительные данные глобальной и сегментарной сократимости миокарда левого желудочка свидетельствуют, что раннее начало введения Мексикора способствует положительной динамике в развитии заболевания.

Литература

1. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1991.- С. 38-40.
2. Иоселиани Д.Г. Филатов А.А., Роган С.В. и др. Восстановление кровотока в инфарктотвержденной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно? // Международный журнал интерв. кардиоанг. - 2003. - №1. - С 33-39.
3. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах // М.: Наука, 1982.- С. 195-213.
4. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement // Eur.J.Cardiol. - 1998. - Vol. 19.- P. 12-15.
5. Chapelle J.P. Cardiac troponin J and troponin T: recent players in the field of myocardial markers // Clin. Chem. Lab. Med. - 1999.- Vol. 37(1).- P. 11-20.
6. Филиппенко М.Б., Староверов И.И. и др. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы в диагностике острого инфаркта миокарда // Кардиология. - 2001. - №3.- С.17-20.
7. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T., et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction // Am. J. Cardiol. - 1991. - Vol.67(16).- P. 1360-1367.
8. Голиков А.П., Рябинин В.А., Павлов В.А., соавт. Терапевтические возможности применения фосфокреатина при осложненном инфаркте миокарда // Кардиология. - 1987.- №5.- С.50-53.
9. Голиков А.П., Рябинин В.А., Голиков П.П. Эффективность эмоксипина и неотона при нестабильной стенокардии // Терапевтический архив. 1996.- №1.- С.33.
10. Руднев Д.В., Пичугин В.В., Конорев Е.А., Конорев Л.А., Полумисков В.Ю., Голиков А.П. Диагностика и профилактика реперфузионного повреждения миокарда в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Кардиология. - 1988. - Т.28.-№ 12. - С.94-97.
11. The EMIR-FR GROUP. Effect of 48 intravenous trimetazidine on short-and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy // Eur. Heart. J. 2000. Vol.21.- P. 1537-1546.
12. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Ограничивают ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотвержденной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда? //Международный журнал интерв. кардиоанг. - 2004. - № 6. - С. 11.
13. Голиков А.П., Спасский А.А. Михайлов А.А. Пути повышения эффективности восстановления коронарного кровотока у больных острым инфарктом миокарда // Военно-медицинский журнал.- 2009.- № 5.- С. 47-54.

Abstract

Pharmaceutical treatment of coronary heart disease (CHD) should be able to solve the key task — reduction of myocardial oxygen demand, or improvement of oxygen supply via vasodilatation. Currently, metabolic therapy of CHD is of particular interest, since it can reduce myocardial oxygen demand and substantially increase the effectiveness of oxygen utilisation in myocardial ischemia settings.

The study was aimed at investigating the effectiveness of pre-hospital therapy with a cytoprotector mexicor, with subsequent intracoronary mexicor administration in the first hours of acute myocardial infarction (AMI). In total, 112 AMI patients, hospitalised no later than 4 hours after AMI onset, were included in the study. Successful angioplasty of infarct-related coronary artery (IRCA) and intracoronary administration of a cardio-protector mexicor were associated with a substantial improvement in clinical effectiveness of coronary blood flow normalisation and prevention of myocardial reperfusion injury.

Key words: Coronary heart disease, metabolic therapy, angioplasty, infarct-related coronary artery, intracoronary administration, myocardial reperfusion injury.

Поступила 03/06 — 2010

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Погосова Н.В. *, Колтунов И.Е., Юферева Ю.М.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

Увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние два десятилетия в нашей стране связано, помимо иных причин, и с ростом психосоциального неблагополучия в обществе. Специальные эпидемиологические исследования с использованием объективных методик, проведенные в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, показали, что в 1990-е годы у населения наблюдалось нарастание уровня психосоциального стресса. Было установлено, что около 70% населения страны живет в условиях хронического психосоциального стресса высокого и среднего уровня (>5 баллов по 10-балльной шкале) [1]. За относительно короткий период времени у нас произошло изменение системы ценностей, переход к стандартам западного общества с его высокой мотивацией достижений, интенсификацией образа жизни, конкуренцией, безработицей, модификацией социальных ролей. Источниками психосоциального стресса для широких слоев населения явилось снижение уровня жизни, экономическая нестабильность, снижение эффективности функционирования системы здравоохранения, социальная незащищенность, а также вооруженные конфликты, террористические акты или угроза их осуществления, высокий уровень преступности.

Согласно результатам первого в России крупного исследования “КОМПАС” (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общей соматической помощи), проведенного в 2002-2003 годах и посвященного проблеме психоэмоциональных расстройств, на пережитые в течение 1 года до включения в исследование стрессы и психотравмирующие ситуации указали 45% пациентов [1]. При этом для большинства из них психотравмирующие ситуации были так или иначе связаны с работой или материальными проблемами. Так называемые стрессы большой мощности (смерть или тяжелые заболевания супруга, ребенка, близких; развод; тюремное заключение) пережил 31% больных. Конфликты в семье беспокоили 22% пациентов. Кроме того, по мнению 35% обследованных, причиной значительного ухудшения психоэмоционального состояния стало их основное заболевание.

В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях установлено, что стресс и социальное неблагополучие ассоциированы с высоким уровнем распространенности не только сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, но и психопатологических состояний — посттравматического стрессового расстройства, тревожных, депрессивных или смешанных тревожно-депрессивных расстройств.

Тревожные симптомы являются одними из наиболее распространенных психических феноменов. Широта диапазона проявлений тревожного ряда — от адаптивной тревоги (расстройства адаптации) к невротической тревоге (генерализованное тревожное расстройство) до выраженных психотических состояний эндогенного генеза, сопровождающихся тревожными нарушениями, свидетельствует, что эти симптомы наблюдаются как у большинства людей в обыденной жизни, так и у пациентов общетерапевтической и психиатрической практик. Распространенность тревожных расстройств в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 30% [2]. У госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) тревожные ипохондрические реакции выявляются у 28,2%, соматизированные — у 3%, тревожно-фобические — у 2,9%. Пациенты с тревогой являются самыми “заядлыми” посетителями поликлиник, и если учитывать тот факт, что с симптомами тревоги связана одна треть всех консультаций в общей практике, можно представить, какое огромное время следует затратить на амбулаторное лечение таких пациентов. В связи со значительным риском потери трудоспособности, большими экономическими потерями, избыточным использованием ресурсов здравоохранения тревожные расстройства становятся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Психофизиологические особенности тревоги

Главной психофизиологической особенностью тревоги является тот факт, что это — генерализованная реакция, охватывающая весь организм [3]. Центральным элементом тревоги является **когнитивный компонент**, представляющий собой чувство диффузного расплывчатого опасения и тревожного ожидания, неопределенного беспокойства, неуверенности, напряжения, трудностей в сосредоточении, предвосхищения опасности, угрозы. Неопределенная тревога проявляется в беспокойстве по множеству различных незначительных поводов, которые в сознании больных приобретают неправомерное значение, сулящее, с определенной степенью вероятности, угрозу, несчастье им или близким. Беспокойство сопровождается ощущением внутреннего напряжения, гиперестезией, раздражительностью, ожиданием неминуемых неприятностей, чувством неразрешимости возникающих проблем.

Другой компонент тревоги — **сомато-вегетативный**, связан с появлением разнообразных неприятных и болезненных ощущений в различных органах и системах организма (тошнота, тахикардия, сухость во рту, потливость и многие другие, как правило, связанные с гиперреактивностью вегетативной нервной системы). Эти симптомы еще больше усиливают внутреннее напряжение и беспокойство.

Третий компонент тревоги — **поведенческий/моторный** — включает разнообразные проявления двигательной активности: поведение избегания (например, стрессовых событий — плохих известий и пр.), суетливость, ажитация, тремор или, наоборот, заторможенность.

Патофизиологические механизмы отрицательного влияния тревожных состояний на сердечно-сосудистую систему

При возрастании уровня тревоги отмечается изменение активности симпатно-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем организма, что закономерно сопровождается изменением углеводного, белкового, липидного обмена, прокоагулянтными сдвигами гемостаза, нарушением функции эндотелия сосудов [4]. Все эти нарушения могут приводить к усилению прогрессирования атеросклероза, повышению тонуса коронарных сосудов, увеличению нестабильности атеросклеротических бляшек, склонности к тромбообразованию и способствовать утяжелению течения ИБС [5].

Взаимосвязь между тревожными расстройствами и ССЗ

Исследования последних лет наглядно демонстрируют, что тревожно-депрессивные расстройства и ССЗ тесно взаимосвязаны [6,7]. Большое количество исследований фокусировалось на роли депрессии как предиктора ИБС у здоровых лиц и прогностически неблагоприятного фактора у больных ИБС. Установлено, что депрессия является независимым фактором риска артериальной гипертензии (АГ) и ИБС и повышает риск развития наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, внезапной смерти [8,9].

Роль тревожных расстройств как этиологического фактора в патогенезе ИБС была менее ясна, хотя некоторые исследования свидетельствовали, что они так же, как и депрессия, вносят свой вклад в развитие ИБС и усугубляют ее течение [4]. В текущем 2010 году опубликованы результаты сразу нескольких исследований, демонстрирующих убедительную связь между тревожными расстройствами и развитием ИБС. Первое из них представляет собой мета-анализ 20 проспективных исследований, включавших около 250 000 исходно здоровых жителей США, Норвегии,

Нидерландов, Швеции, Японии и Великобритании. Средний период наблюдения составил 11,2 года [10]. Оказалось, что наличие тревожной симптоматики, установленное со слов пациентов или по оценке исследователя, ассоциировалось с повышенным риском ИБС [отношение рисков (ОР) — 1,26; $p < 0,0001$] и смерти от патологии сердца (ОР-1,48; $p = 0,003$).

Другое интересное исследование было выполнено в Каролинском институте (Швеция). По дизайну это — проспективное когортное исследование, в котором участвовало почти 50 000 мужчин в возрасте 18-20 лет, проходивших медицинское обследование перед службой в армии [11]. Диагностика психических расстройств, включая тревожные, проводилась психиатром. Средний период наблюдения составил 37 лет. После учета других факторов риска оказалось, что наличие тревожной симптоматики повышало риск ИБС более чем в 2 раза: (ОР — 2,17 для ИБС и 2,51- для ИМ). Интересен факт, что наличие депрессии в молодом возрасте не влияло на риск развития ИБС: (ОР для ИБС и для инфаркта миокарда соответственно — 1,04 и 1,03). Исследователи полагают, что одной из ведущих причин того, что в большом количестве более ранних исследований обнаруживалась связь между депрессией и ИБС, является установление наличия депрессии со слов пациентов, а не при осмотре специалистом — психиатром.

Кроме того, наличие коморбидной тревоги отражается на клиническом состоянии соматического больного [12]. Тревожное расстройство значительно отягощает клиническое течение болезней сердечно-сосудистой системы, что подтверждается результатами недавно завершившегося когортного исследования “Heart and Soul Study” [13]. В исследовании принимали участие 1015 амбулаторных больных со стабильным течением ИБС. Средний период наблюдения составил 5,6 лет. Установлено, что тревожная симптоматика ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом. Риск развития таких серьезных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, ИМ и смерть, повышался на 74% (HR 1,74; 95%ДИ 1,13-2,67; $p = 0,01$) при наличии у пациента генерализованного тревожного расстройства.

Результаты зарубежных исследований подтверждаются данными российских ученых. В крупном многоцентровом исследовании **КООРДИНАТА** с общим количеством пациентов 5038 в возрасте 55 лет и старше с верифицированной ИБС и/или АГ, было показано, что наличие тревожной симптоматики (11 и более баллов по подшкале тревоги HADS-A) при исходном обследовании повышает вероятность наступления смерти от всех причин в течение последующих 1,5 лет наблюдения на 45% (отношение шансов (ОШ) — 1,45; 95% доверительный интервал

(ДИ) – 0,97-2,17; $p < 0,07$) и смертельных исходов от ССЗ на 68% (ОШ -1,68; 95% ДИ -0,99-2,85; $p < 0,05$) [14].

Лечение тревожных расстройств

Высокая частота тревожных расстройств наряду с их значимым неблагоприятным влиянием на течение и прогноз коморбидных соматических заболеваний, а также качество жизни пациентов, страдающих сочетанной тревожной и соматической патологией, объясняет высокую потребность в применении анксиолитиков у данного контингента больных. В современной клинической практике наиболее широкое применение в терапии тревожных расстройств, сопутствующих соматическим заболеваниям, находят бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако при достаточно высокой эффективности терапия бензодиазепинами сопряжена с рядом нежелательных явлений, включая развитие признаков так называемой поведенческой токсичности (сонливость, снижение концентрации, мышечная слабость). Прием этих препаратов осложняется явлениями зависимости. В связи с этим наиболее распространенные бензодиазепины ограничены в сроках применения 2-4 неделями, что часто недостаточно для терапии тревожных расстройств. Подобные осложнения значительно ограничивают возможности применения бензодиазепиновых транквилизаторов в общей медицине и стимулируют к разработке анксиолитических препаратов с другим механизмом действия, обладающих более благоприятными профилями переносимости и безопасности.

Химическая структура и механизм действия афобазола

Новое противотревожное лекарственное средство афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензамидазола дигидрохлорид), разработанное в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, открывает новые перспективы в лечении тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. По химической структуре афобазол относится к производным 2-меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов [3]. Его средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет $0,13 \pm 0,073$ мкг/мл и достигается через $0,85 \pm 0,13$ ч после перорального приема. Среднее время удержания препарата в организме $1,6 \pm 0,86$ ч. Афобазол выпускается в таблетках, содержащих 10 мг активного вещества. Зарегистрирован для назначения взрослым при тревожных состояниях. Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. При этом, в отличие от производных бензодиазепина, афобазол не вызывает гипнosedативных эффектов, не обладает миорелаксантами свойствами и не оказывает негативного влияния на функции

памяти и внимания. Кроме того, применение афобазола не сопряжено с риском формирования лекарственной зависимости, а прекращение приема этого анксиолитика не сопровождается развитием синдрома отмены, что позволяет отнести этот препарат к безрецептурным средствам. Указанные преимущества афобазола по сравнению с производными бензодиазепина (диазепам) в контексте переносимости и безопасности при сопоставимости с бензодиазепиновыми препаратами по уровню анксиолитического эффекта подтверждены результатами ряда клинических исследований с участием пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством и расстройствами адаптации [15]. Столь благоприятный профиль переносимости и безопасности афобазола, дополняющий селективное анксиолитическое действие препарата, позволяет предположить, что он может быть ценным средством терапии тревожных расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями. Такое предположение подтверждается результатами ряда исследований, в которых афобазол применялся для лечения полиморфных по клинической структуре тревожных состояний у пациентов с предменструальным синдромом [16], нейроциркуляторной дистонией [17], заболеваниями ЖКТ [18].

Афобазол в клинической практике

Терапевтический эффект афобазола начинает проявляться уже с первых дней лечения, достигая клинически значимого уровня на второй неделе терапии. При лечении анксиозных расстройств в рамках нозогенных реакций, проводившемся по единому дизайну, у пациентов с различной соматической патологией (кардиологической, онкологической и дерматологической), терапевтический эффект афобазола развивался достаточно быстро: начальные признаки наблюдались уже с первых дней лечения, но клинически значимое обратное развитие симптомов началось к концу 1-й недели лечения ($p < 0,05$) с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней (6-й) недели терапии ($p < 0,001$) [19]. Во всех 3-х группах пациентов предусматривался 42-дневный курс монотерапии афобазолом в суточной дозе 30–60 мг (стартовая доза 30 мг/сут с последующей титрацией до оптимального соотношения эффективность/переносимость). Средняя эффективная суточная доза составила 50 мг. Больные становились спокойнее, отмечали, что “справляются” с тревогой, у них отмечалось снижение амплитуды колебаний фона настроения и улучшение сна. Редукция симптомов тревоги отмечалась у всех пациентов, что подтверждалось динамикой стартового суммарного балла по шкале тревоги Гамильтона, примерно одинаковой во всех трех выборках.

В отличие от бензодиазепинов, действие которых проявляется, в основном, в снижении соматической тре-

воги, при применении афобазола отмечается не только редукция соматических эквивалентов тревоги, но и когнитивных; наблюдается легкий активирующий эффект, сопровождающийся субъективным улучшением внимания и общего уровня активности. Высокая общая эффективность лечения нашла подтверждение и в результатах оценки по шкале общего клинического впечатления — тяжесть (CGI-S) и улучшение (CGI-I).

Афобазол подтвердил свою эффективность и в другом исследовании при лечении больных, страдающих ССЗ и психическими нарушениями в виде невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (по МКБ-10 рубрики F40–F45) [20]. Препарат назначался в дозах от 30 до 60 мг в сутки (средняя 50 мг) в течение 6 недель на фоне соматотропной терапии. Оценка эффективности терапии проводилась по шкале Гамильтона для тревоги и подшкале Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Улучшение в состоянии больных начиналось с 1-й недели терапии и нарастало к 42-му дню. При этом постепенно до полной редукции снизилась выраженность различных психических нарушений (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных).

Терапия афобазолом практически не сопровождается побочными эффектами. Те, которые редко отмечаются (головные боли и тошнота), выражены незначительно, не требуют специальной медикаментозной коррекции, отмены препарата и проходят самостоятельно. В вышеописанных исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата; полный 6-недельный курс терапии завершили подавляющее большинство пациентов — 96% [19].

Высокая степень безопасности препарата расширяет возможности его применения в такой возрастной группе, как пациенты пожилого возраста. Назначение афобазола явилось эффективным в отношении купирования тревожных расстройств, нормализации качества сна и безопасным в отношении влияния на когнитивные функции у пожилых женщин, страдающих АГ и тревожной симптоматикой [21]. Афобазол назначался в суточной дозе 20 мг/сут в течение 1,5 месяцев в дополнение к основной анти-

гипертензивной терапии. Использование анксиолитика привело к оптимизации антигипертензивной терапии и позволило более эффективно снизить параметры артериального давления.

Особо следует отметить, что препарат не вызывает седации, что позволяет пациентам сохранять привычную активность и способствует их высокой комплаентности. В связи с этим, афобазол может применяться у лиц, профессиональная деятельность которых требует сохранности функций внимания и памяти, в том числе и при вождении автомобиля [22].

Важной особенностью афобазола является отсутствие у препарата свойств, определяющих развитие синдрома “отмены” при резком прекращении лечения. Это выгодно отличает афобазол от традиционных анксиолитиков-бензодиазепинов и позволяет использовать его длительное время в соответствии со стандартами терапии генерализованной тревоги.

Несмотря на то, что афобазол уже широко применяется для лечения больных с тревожными нарушениями, изучение его продолжается. Дело в том, что экспериментальные данные позволяют предположить наличие у препарата ряда других, очень важных для клинической практики, терапевтических эффектов — нейропротекторных, антимутагенных, стресспротекторных, противоишемических. Такие работы уже проводятся в ведущих российских институтах.

Заключение

Таким образом, результаты серии исследований свидетельствуют о том, что афобазол является эффективным анксиолитическим средством купирования тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности. Учитывая высокую распространенность тревожных расстройств среди пациентов общемедицинской сети, представляется целесообразным рекомендовать афобазол в качестве одного из средств психофармакотерапии тревожных расстройств как в амбулаторной, так и госпитальной системе медицинской помощи пациентам с соматическими заболеваниями.

Литература

1. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология 2005;8:38-44.
2. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизев М.Ю. и др. Психокardiология. М 2005; 778.
3. Аведисова А.С. Афобазол — безопасный препарат для лечения тревоги в общей практике // Русский медицинский журнал 2006;14(23):19-21.
4. Kubzansky LD; Kawachi I; Weiss ST; Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence // Ann. Behav. Med 1998;20(2): 47–58.
5. Kubzansky L.D., Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? // J. Psychosom Res 2000; 48(4–5):323–337.
6. Lichtman J.H., Bigger J.T., James A. Blumenthal J.A., et al. Depression and Coronary Heart Disease // Circulation 2008;118:1768-1775.
7. Frasure-Smith N, Lespérance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression // Can J Psychiatry 2006; 51: 730–737.
8. Nemeroff C.B., O'Connor C.M. Depression as a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases: emerging data and clinical perspectives // Am Heart J 2000; 140: S5-6.
9. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология 2002;4:86-91.
10. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis // J Am Coll Cardiol 2010; 56:38-46.

11. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men// J Am Coll Cardiol 2010; 56: 31-37.
12. Dimsdale JE. What does heart disease have to do with anxiety?// J Am Coll Cardiol 2010; 56: 47-48.
13. Martens EJ, de Jonge P, Na B, et al. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study// Arch Gen Psychiatry. 2010; 67:750-758.
14. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования// Кардиология 2007;3: 28-37.
15. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве//Психиат и психофармакотер 2006; 4: 8-15.
16. Серов В.Н., Баранов И.И. Транквилизаторы в практике гинеколога // Репродуктивное здоровье женщины 2007;9:6-8.
17. Колесников В., Бурба Л., Корольчук И. и др. Клиническая эффективность Афобазола с больных с соматогенным тревожным расстройством// Неврология 2007;9(8):15-17.
18. Фирсова Л. Д. Особенности эмоциональной сферы больных в период обострения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта// Consilium medicum. — 2008. — Том 10, N 8. — С. 34-36..
19. Иванов С.В. Возможности применения современного анксиолитика афобазола в психосоматике// Психические расстройства в общей медицине. 2009;1:35-37.
20. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (применение афобазола)// Журнал неврологии и психиатрии 2007;7:34-38.
21. Калинина С.Ю., Жулина Н.И., Белова А.Н., Суворов А.В. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин// Обозрение психиатрии и медицинской психологии 2009;4:60-64.
22. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик Афобазол// Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2005; 105(4): 35-40.

Поступила 12/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: progosova@gnicpm.ru

[Погосова Н.В. (*контактное лицо) — д.м.н., отдел разработки клинических методов вторичной профилактики, Колтунов И.Е. — д.м.н., первый заместитель директора, Юферева Ю.М. — ст.н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].

РИСК И ВЫГОДА РЕПЕРФУЗИОННЫХ СТРАТЕГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Попонина Т.М.*, Попонина Ю.С., Васильев А.Г.

Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

Резюме

В обзоре обсуждаются реперфузионные стратегии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) с позиций результатов, представленных в международных клинических исследованиях. Даны современные представления об инвазивной и консервативной стратегиях в лечении ИМПСТ в реальной клинической практике в европейских странах. Наиболее существенное влияние на выживаемость пациентов имеет время, а не метод реперфузии. Стратегия первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может не уменьшать смертность при задержке дверь-баллон более 60 мин по сравнению с немедленным проведением тромболитической терапии (ТЛТ). Стратегия ЧКВ имеет преимущество над ТЛТ только в том случае, если разница во времени между этими стратегиями (дверь-баллон — дверь-игла) менее 2-х часов. При выборе способа реперфузионной терапии следует учитывать риск пациента. Первичное ЧКВ имеет ограничения, связанные с тем, что эта методика не является общедоступной, требует специальной подготовки персонала и специального оснащения. Своевременное проведение ТЛТ является приемлемым стандартом оказания помощи при ИМПСТ. Этот подход наиболее актуален для России. Однако фармакоинвазивная стратегия должна быть предпочтительной опцией у пациентов, леченных ТЛТ. Особого внимания в обсуждении фибринолитических препаратов заслуживают препараты второго — алтеплаза (Актилизе®) и третьего поколения — тенектеплаза (Метализе®). До появления Метализе® непрерывная инфузия Актилизе® рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. Введение Метализе® в виде однократного болюса оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе с помощью одного болюса тенектеплазы (Метализе®) за 5-10 сек предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии, что способствует максимальному спасению миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, первичная ангиопластика, тромболитическая терапия, фармакоинвазивная стратегия, алтеплаза, Актилизе®, тенектеплаза, Метализе®.

Современное состояние проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности работоспособного населения большинства европейских стран. В России в настоящее время 55% общей смертности взрослого населения составляют заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. В период обострения ИБС угроза возникновения неблагоприятных коронарных событий, в том числе смерти, наиболее высока. По данным регистров ОКС, госпитальная летальность у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) составляет 7%, а через 6 месяцев смертность увеличивается до 12% [10,25,51]. Патоморфологическим субстратом ИМПСТ является ранимая атеросклеротическая бляшка с пристеночным окклюзирующим тромбом. Основным фактором, определяющим размер ИМ, является время до реперфузии миокарда. Это определяет лечебную тактику, цель которой — достижение ранней и стойкой реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), профилактика реокклюзии коронарной артерии, в результате чего сохраняется жизнеспособный миокард, уменьшаются размеры ИМ, снижается риск развития осложнений ИМ и смертности. Восстановление коронарного кровотока возможно с помощью механических (чрескожные коронарные

вмешательства — ЧКВ) или фармакологических воздействий (тромболитическая терапия — ТЛТ). Таким образом, на данный момент времени основой лечения больных с ИМПСТ является проведение реперфузионной терапии (ЧКВ или ТЛТ) и сопутствующей противотромботической терапии: сочетания антитромбоцитарных агентов (аспирина и клопидогрела) и вмешательства, направленного на подавление активности тромбина (гепарина, эноксапарина или фондапаринукса) [1,56].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство и тромболитическая терапия представляют собой две альтернативные стратегии реперфузии на высоте острого ИМПСТ. Тромболитическая терапия считается более доступным методом лечения и может быть выполнена на догоспитальном этапе, то есть быстрее, чем первичные ЧКВ [62]. Однако во многих рандомизированных клинических испытаниях было продемонстрировано превосходство первичных ЧКВ над ТЛТ, которое заключалось в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений: смерти, повторного инфаркта миокарда и инсульта [14,41,49,56, 58,63]. Это преимущество ЧКВ связано с гораздо более высокой частотой ранней механической реперфузии (около 90%) по сравнению с частотой фармакологической реперфузии

(около 50%), а также объясняется способностью одновременно лечить стеноз ИСКА и, наконец, снизить риск тяжелого кровотечения. Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) [26,52] рекомендуют проведение первичного ЧКВ в качестве предпочтительного лечения при условии проведения ЧКВ в течение 90-120 мин после первого медицинского контакта.

Частота проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств или тромболизиса в европейских странах

По данным Национальных регистров ИМПСТ, частота проведения реперфузионного лечения и использования первичных ЧКВ или ТЛТ значительно варьирует между европейскими странами. Vidimsky P. et al. [58] проанализировали результаты республиканских и/или региональных регистров из 30 европейских стран за 2007-2008 годы. Ежегодная госпитализация по поводу острого ИМ варьировала от 90-312/100 тысяч в год, в то время как заболеваемость ИМПСТ — только от 44 до 142. Первичное ЧКВ являлось доминирующей стратегией реперфузии в 16 странах, а ТЛТ — в 8 странах. Использование первичного ЧКВ колебалось от 5 до 92%, использование ТЛТ — от 0 до 55% (из всех пациентов с ИМПСТ). Любое реперфузионное лечение (первичное ЧКВ или ТЛТ) было использовано у 37-93% больных ИМПСТ. Статистически значимо меньше реперфузионная терапия была использована в тех странах, где ТЛТ была доминирующей стратегией (лишь 55% пациентов получают реперфузионную терапию, хотя имеются различия между странами). Это может быть связано с наличием противопоказаний для проведения ТЛТ, а также со страхом использования ТЛТ у пациентов старше 75 лет, которые представляют на сегодняшний день большую часть всех пациентов с ИМПСТ (31% всех госпитализированных с ИМПСТ в Нидерландах) [46].

Число первичных ЧКВ процедур на миллион в год варьировало между странами от 20 до 970. Среднее количество пациентов, обслуживаемых одним центром для проведения первичных ЧКВ, колебалось от 0,3 до 7,4 млн. человек. Таким образом, первичное ЧКВ, несмотря на логическую сложность, доступно большому количеству населения в некоторых странах Европы.

Внутрибольничная смертность среди всех последующих пациентов с ИМПСТ колебалась от 4,2 до 13,5%. Внутрибольничная смертность для больных, получающих лечение ТЛТ, — от 3,5 до 14%, а для больных, получающих лечение в виде первичного ЧКВ — от 2,7 до 8%.

Время, зарегистрированное от появления симптомов болезни до первого медицинского контакта (определялось как время диагностической ЭКГ), варьировало от 60 до 210 мин, время от первого медицинского контакта до иглы при проведении ТЛТ составило от 30 до 110 мин, и время от первого медицинского контакта до баллона при проведении первичного ЧКВ колеба-

лось от 60 до 177 мин. Это время от первого медицинского контакта до баллона было приведено для всех первичных процедур ЧКВ, независимо от того, перевозился ли пациент в другую больницу или непосредственно поступал в ЧКВ — больницу.

Только примерно половина пациентов прибыли в больницу через станции скорой помощи. Этот показатель значительно варьирует между странами: от 17% (Греция) до 85% (Великобритания).

Были проанализированы данные о странах и существующих национальных регистрах ИМПСТ или ЧКВ, о госпитализации по поводу ИМПСТ и лечению в каждой конкретной стране, а также о центрах ЧКВ. В частности, каждая участвующая национальная рабочая группа предоставила точное число всех существующих больниц ЧКВ в данной стране и количество больниц, предлагающих проведение нон-стоп (24 / 7) первичных ЧКВ. Центр первичного ЧКВ (24 / 7) определяется как больница, где не используется ТЛТ для лечения больных ИМПСТ, другими словами, проводится выполнение первичного ЧКВ у всех больных ИМПСТ, 24 ч / сутки и 7 дней в неделю.

Географические различия, неоднородность оказания помощи больным с ИМПСТ

Первичное ЧКВ в настоящее время является основным методом лечения ИМПСТ в большинстве стран Скандинавии (Норвегия, Дания, Швеция и Финляндия), Центральной Европы (Чехия, Словения, Польша, Венгрия, Австрия, Хорватия), Западной Европы (Германия, Бельгия, Франция, Швейцария и Нидерланды), Италии, Израиле. Ряд стран имеют доступную инфраструктуру, но используют ее недостаточно, чтобы лечить большинство своих больных ОИМ — это страны Южной Европы (Греция, Болгария, Португалия, Испания и Турция), а также Великобритания и Словакия. В северной части Италии количество первичных ЧКВ похоже на Центральную и Западную Европу, в то время как в южной части Италии число первичных ЧКВ аналогично Греции или Турции. К сожалению, в представленном анализе Vidimsky P. et al. [58] не было получено данных из Ирландии, Исландии, Восточной Европы (Беларусь, Украина, Россия, Молдова, Босния Герцеговина, Македония, Албания и Грузия) и от Средиземноморских стран, которые не являются членами ESC. Неоднородность оказания помощи известна из международных регистров — например, регистр GRACE показал, что поиск помощи больным с острым коронарным синдромом варьирует между странами или континентами [28].

Ежегодная госпитализация при остром инфаркте миокарда

Ежегодная госпитализация при любом ОИМ значительно отличается, как и в случае только ИМПСТ. Показатель заболеваемости (госпитализации) около

1900 для любого ОИМ в год на один миллион населения кажется типичным для европейского населения. Это может быть использовано для планирования инфраструктуры, так как большинству из этих пациентов необходимо проведение коронароангиографии с последующим ЧКВ или АКШ в ходе их пребывания в больнице.

Потребность населения в центрах первичного ЧКВ

Число первичных ЧКВ на миллион человек в год в странах, покрывающих свои нужды, варьирует от 600 до 900 на 1 млн. В этих странах 1 ЧКВ — центр обслуживает 0,3–0,8 млн населения [58].

Смертность при ИМПИСТ при проведении реперфузионного лечения

Данные по смертности в различных странах не могут быть напрямую сравнимы по причине имеющихся различий методологий регистров. Чешская республика служит примером этих методологических ограничений: внутригоспитальная летальность после ЧКВ по данным национального регистра ЧКВ, поданная кардиологами, составила 3,5%, однако при сравнении с национальным регистром смертности этот показатель возрос до 6,7% [61]. Это может быть объяснено тем, что кардиологи вводят данные сразу после выполнения процедуры, когда пациент выписывается из интервенционного отделения и переводится в другое отделение на реабилитацию. Тем не менее, правильно проведенный анализ шведского регистра RIKS-HIA показал преимущество ЧКВ перед ТЛТ в плане снижения 30-дневной и годовой летальности [11,46]. Однако при проведении анализа смертности в подгруппе доставленных в стационар бригадами скорой медицинской помощи (СМП) пациентов, которым была проведена ТЛТ на догоспитальном этапе, эти же авторы получили несколько лучшие результаты: смертность через 1 год составила 7,2% против 7,6% у больных, которым было проведено первичное ЧКВ [12]. В исследовании CAPTIM пациенты, которые поступали с симптомами в течение 2 часов, имели лучшую выживаемость при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ, при этом была отмечена обратная ситуация, если ТЛТ проводилась позже [45]. При анализе регистра Vienna STEMI было выявлено, что смертность пациентов при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе была ниже смертности пациентов с первичным ЧКВ, если реперфузионная терапия была проведена в течение 2-х часов от начала возникновения симптомов; проведение же в более поздний период от начала возникновения симптомов первичного ЧКВ ассоциировалось с более высокой смертностью [30]. Клинические исходы после проведения ТЛТ с одновременным применением блокаторов гликопротеиновых рецепторов Пб/IIIa были подобными у больных с первичным ЧКВ в исследовании FINESSE [21].

Демографическая характеристика пациентов, которым проводилось реперфузионное лечение

Демографическая характеристика пациентов с ЧКВ может сильно отличаться от тех, кому проводилась ТЛТ. В исследовании National Infarct Angioplasty Project (NIAP) в Великобритании, пациенты, которым проводилось ЧКВ, были моложе тех, которым проводилась ТЛТ, что дает основания предположить использование ЧКВ у более “подходящих” пациентов с предсказуемо более низким уровнем смертности вне зависимости от стратегии лечения. Возможно, различие обусловлено всемирным включением пациентов более высокого риска, у которых преимущества от ЧКВ могут быть больше. Пациенты высокого риска (пожилые, с кардиогенным шоком, с сопутствующими заболеваниями) часто исключаются из рандомизированных исследований; ЧКВ, естественно, является оптимальным лечением для пациентов высокого риска, тогда как проведение ТЛТ ассоциируется с высокой смертностью или осложнениями у пациентов с кардиогенным шоком или пожилых. Поэтому невозможность статистически компенсировать возможные различия между двумя реперфузионными группами делает невозможным прямое сравнение такого исхода, как смертность, при проведении ЧКВ и ТЛТ [58].

Задержки во времени при проведении ЧКВ или ТЛТ

Если 30 мин (минимальное время для достижения фармакологической реперфузии добавить ко времени дверь-игла, то ТЛТ не намного быстрее в достижении реперфузии по сравнению с ЧКВ. Важность времени задержки можно продемонстрировать на примере Франции: в регистре FAST-MI задержка по времени реперфузии у пациентов является небольшой и смертность также низкая. Более того, разница между короткой задержкой во времени при проведении ТЛТ и более длинной задержкой при проведении ЧКВ (125 мин) не оказывает существенного влияния на смертность между двумя лечебными группами в этой стране [21]. Другими словами, ЧКВ имеет преимущество над ТЛТ только в том случае, если разница по времени между этими стратегиями меньше 2 часов. Widimsky P. и соавт. [58] подчеркнули, что их исследование не может напрямую сравнить ТЛТ и ЧКВ, и оба эти метода лечения должны использоваться более широко, чем в представленных данных. Это должно быть основной целью последующих улучшений в лечении ИМПИСТ.

Анализ Widimsky P. et al.[58] показал, что медицинские и немедицинские сотрудники являются главными барьерами на пути более широкого применения первичного ЧКВ с указанием причин от низкой численности персонала (отсутствие интервенционных кардиологов и / или медсестер и других групп персонала) до консервативного отношения многих врачей — терапевтов и даже некоторых неинвазивных кардиологов, а также недостаточной мотивации (неадекватная оплата) интер-

венционных кардиологов и / или медсестер для запуска требуемых нон-стоп (24 / 7) режима работы.

Таким образом, согласно анализу, показатель годовой госпитализации по поводу ОИМ в Европе составил около 1900 пациентов на миллион населения, заболеваемость ИМПСТ — около 800 на миллион. Общенациональной стратегией для ИМПСТ является первичное ЧКВ. В Северной, Западной и Центральной Европе уже хорошо развита служба первичного ЧКВ, оказывающая первичную ЧКВ до 60-90% всех пациентов с ИМПСТ. Южная Европа и Балканы, по-прежнему, преимущественно используют ТЛТ. Страны, осуществляющие ежегодно 600 первичных ЧКВ на миллион населения и имеющие среднее количество населения 750 000 на один центр первичных ЧКВ, в состоянии удовлетворить потребности всех своих пациентов ИМПСТ. Страны, в которых почти все существующие ЧКВ — центры предлагают 24 / 7 ЧКВ услуги, демонстрируют лучшие результаты. Более того, имеется существенная неоднородность практики в Европе, и есть много возможностей для улучшения обслуживания.

Что необходимо учитывать при выборе реперфузионной стратегии?

Pinto D. et al.[38] отметили, что при увеличении разницы по времени дверь-баллон — дверь-игла преимущество по смертности ЧКВ над фибринолизом снижается, и это преимущество значительно варьирует в зависимости от характеристик пациента, поэтому при выборе реперфузионной стратегии должны учитываться задержка ЧКВ (зависящая от больницы) (время дверь-баллон — дверь-игла) и характеристики пациента.

Какой реперфузионной стратегии отдать предпочтение?

Целью реперфузионной терапии при ИМПСТ, как уже было показано, является достижение скорейшего, полного и устойчивого коронарного кровотока в ИСКА. Оба вида терапии — первичное ЧКВ и ТЛТ выполняют некоторые, но не все из этих целей. Преимуществом фибринолитической терапии является быстрое начало терапии, но при проведении ТЛТ нормальный кровоток TIMI класса 3 восстанавливается только в 50% — 60% артерий [29,54]. Наоборот, при первичном ЧКВ достигается лучший уровень кровотока TIMI класса 3, чем при фибринолитической терапии, но есть часто задержки в проведении ЧКВ, что влечет за собой более позднее восстановление кровотока TIMI класса 3 в ИСКА [4,8].

Другие преимущества фибринолитической терапии включают легкость проведения. В отличие от ТЛТ проведение ЧКВ является технически более сложной задачей. Наконец, хотя ЧКВ связано с положительными результатами, не все больницы даже в США последовательно выполняют ЧКВ быстро, круглосуточно, по принципу СМП [5, 6], не говоря уже о России с учетом огромных территорий и наличия малонаселенных отдаленных северных районов.

В результате, время дверь-баллон в обычной клинической практике часто больше, чем в рандомизированных контролируемых испытаниях, и многие пациенты переводятся с целью ЧКВ в другие стационары, что вызывает еще большую задержку реперфузии. Действительно, при переводе пациентов зачастую сталкиваются с длительными задержками в выполнении ЧКВ, в результате чего лишь 5% всех переведенных пациентов соответствуют руководству Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC / AHA) по своевременному проведению ЧКВ [36].

Относительное преимущество по уменьшению смертности при ЧКВ над фибринолитической терапией может зависеть от времени. Показатели смертности увеличиваются как в случае увеличения времени дверь-баллон [18], так и при увеличении времени от первого симптома до баллона [23]. Кроме того, когда при чрескожном коронарном вмешательстве время задержки ЧКВ (дверь-баллон — дверь-игла) превышает 60 минут в рандомизированных исследованиях, то преимущество по снижению смертности ЧКВ по сравнению с фибринолитической терапией отсутствует [35].

Хотя влияние ЧКВ-связанной задержки было оценено в ряде рандомизированных контролируемых исследований, в которых время дверь-баллон было сравнительно быстрое, следует обратить внимание, что в реальной клинической практике время дверь-баллон гораздо более пролонгировано [35-37]. Поэтому оценка данных регистра дает возможность оценить относительное преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ и фибринолитической терапии в более гетерогенной популяции, чем в рандомизированных контролируемых испытаниях.

В соответствии с рекомендациями ACC/ АНА по лечению ИМПСТ выбор стратегии реперфузии должен учитывать как факторы риска пациента, так и факторы, обусловленные больницей, такие как ЧКВ-связанная задержка [6].

Pinto D. et al.[38] проанализировали данные Национального регистра инфаркта миокарда (NRM); это были добровольные, проспективные регистры, данные были собраны с июня 1994 года по август 2003 года на пациентов, последовательно поступающих в участвующие больницы с документально подтвержденным острым ИМ. В анализ были включены пациенты с ИМПСТ (подъем ST-сегмента и / или блокада левой ножки пучка Гиса на начальной ЭКГ и менее 12 часов после появления болей), которые получили или фибринолитическую терапию, или первичную ЧКВ. Пациенты за пределами временного интервала были исключены. Эти критерии отбора дали 192 509 больных и 645 больницы, включенных в анализ.

ЧКВ-связанные задержки для данной больницы или среднее время задержки в выполнении ЧКВ сравнивалось с назначением фибринолитической терапии

и было рассчитано путем вычитания среднего времени дверь-игла от среднего времени дверь-баллон на каждую больницу [32]. На основе описанных выше категорий для анализа времени дверь-баллон в Национальном регистре инфаркта миокарда (NRM1) 8 больниц были разделены на 4 категории повышения ЧКВ-связанных задержек (менее 60, от 60 до 89, от 90 до 120 и более 120 минут).

Был проведен корреляционный анализ смертности и типа лечения (ЧКВ или фибринолиз), возраста, пола, расы, наличия сахарного диабета, гипертонии, стенокардии, острой сердечной недостаточности класса 2 / 3 по Killip, класса 4 по Killip, предшествующего ИМ, текущего курения, инсульта, частоты пульса, величины систолического давления, а также учитывались такие факторы, как плательщик, догоспитальная задержка и год выписки. При анализе больниц учитывались объем ИМПСТ, объем ЧКВ, факт перевода, наличие сельской местности и статус университетского госпиталя.

Эти модели были использованы для изучения взаимосвязи между временем запаздывания (дверь-баллон — дверь-игла) и разницы в смертности пациентов подгруппы, стратифицированной по возрасту (менее 65 лет по сравнению с группой больных старше 65 лет), по локализации ИМ (передний в сравнении с другими) и по времени от появления симптомов болезни до госпитализации (менее 120 или более 120 минут).

Увеличение времени дверь-баллон — дверь-игла снижает преимущества по выживаемости ЧКВ над ТЛТ

Согласно Национального регистра инфаркта миокарда (NRM1) первичное ЧКВ было проведено 65 600 пациентам, фибринолитическая терапия — 126 909 пациентам. Более 65% пациентов (n=125 737) были представлены в течение 2 часов от появления симптомов болезни. Фибрин-специфические агенты были введены 92% (n=117 256) больных, которым была назначена ТЛТ. Среднее время дверь-баллон — дверь-игла составило $77,8 \pm 23,5$ минут. Пациенты, переведенные в NRM1-больницы (трансфер больных) для ЧКВ или фибринолиза, составили 35,7% (n=68 716) от населения. В целом, средняя оценка риска TIMI для ИМПСТ не отличалась у больных, но время дверь-баллон — дверь-игла возросло статистически незначимо ($p=0,12$). Более длительное время дверь-баллон — дверь-игла в больнице было связано с более высокой средней долей больных, переведенных для лечения (24,1% для больниц со временем дверь-баллон — дверь-игла < 60 минут по сравнению с 36,1% со временем дверь-баллон — дверь-игла >120 минут, $p=0,0003$). В больницах со временем дверь-баллон — дверь-игла < 60 минут было пролечено 46,2% больных с ИМПСТ путем первичного ЧКВ, в то время как в больницах со временем дверь-баллон — дверь-игла >120 минут первичное ЧКВ было проведено 22,1% больных ($p<0,001$).

Увеличение времени дверь-баллон было больше, чем снижение времени дверь-игла. В частности, время дверь-баллон — дверь-игла увеличилось, время дверь-баллон увеличилось на 79 минут (от 90 до 169 минут) между ЧКВ-связанными задержками от <60 и >120 минут, соответственно ($p<0,001$). С другой стороны, время дверь-игла уменьшилось менее 5 минут (39 против 36 минут, $p<0,001$). Медиана времени дверь-баллон — дверь-игла в этом анализе была ограничена трансфером (переводом) больных в пределах 148 минут.

Смертность увеличилась статистически значимо при увеличении времени дверь-баллон — дверь-игла ($p<0,001$). Каждому 30-минутному увеличению времени дверь-баллон — дверь-игла соответствовало $\approx 10\%$ -ное увеличение относительного риска госпитальной смертности (отношение шансов 1,095, 95% доверительный интервал 1,065 до 1,126, $p<0,001$).

В общей когорте из 192 509 пациентов при проведении регрессионного анализа скорректирована вероятность смерти, которая идентична при проведении первичного ЧКВ или фибринолитической терапии, если ЧКВ-связанная задержка была 114 минут (95% доверительный интервал, от 96 до 132 минут, $p<0,001$). Связь повышения ЧКВ-связанной задержки (увеличение времени дверь-баллон — дверь-игла) коррелирует статистически значимо с ростом смертности ($p<0,001$), связь фибринолитической терапии и времени дверь-баллон — дверь-игла имеет также важное значение ($p<0,001$), что подтверждает, что польза от одной стратегии лечения над другой зависит от увеличения времени дверь-баллон — дверь-игла.

При проведении стратификационного анализа, учитывавшего возраст пациентов, длительность симптомов, локализацию ИМ и прегоспитальную задержку первичной ЧКВ, было выявлено, что выживаемость при ЧКВ не превышает выживаемость при проведении фибринолитической терапии. Например, преимущество по выживаемости, связанное с первичной ЧКВ, было потеряно после 71 минуты задержки у пациентов в возрасте менее 65 лет по сравнению со 155 минутами у пациентов 65 лет и старше. У пациентов с передним ИМ точка эквивалентности была равна 115 минутам по сравнению со 112 минутами для непереднего ИМ. У пациентов, у которых прошло менее 120 минут после появления симптомов, преимущество выживания, связанное с первичным ЧКВ, было потеряно после 94 минут по сравнению со 190 минутами у больных с продолжительностью симптомов болезни более 120 минут. Возраст, локализация ИМ и продолжительность симптомов могут быть прямо пропорционально связаны и ассоциированы друг с другом.

Таким образом, анализ Pinto D. et al.[38] показал, что большая разница времени дверь-баллон — дверь-игла связана с повышением смертности, увеличение времени дверь-баллон — дверь-игла уменьшает преимущество по выживаемости ЧКВ над фибринолизом, однако

время дверь-баллон — дверь-игла, после которого преимущество по выживанию при ЧКВ теряется, зависит от характеристик пациента. Поэтому **выбор оптимальной стратегии реперфузионного лечения должен быть основан не только на предполагаемом времени дверь-баллон — дверь-игла; выбор стратегии реперфузии зависит также от характеристик пациента** [38]. Как было подчеркнуто в АСС/АНА руководстве по лечению ИМПСТ, у некоторых пациентов, например, с кардиогенным шоком, должна быть выбрана инвазивная терапия, в то время как у других пациентов преимуществ первичного ЧКВ может не быть, если задержка лечения пролонгирована [5,6].

Boersma E. при проведении сравнения двух стратегий реперфузионного лечения у больных с ИМПСТ выявил, что первичное ЧКВ имеет преимущество перед ТЛТ при определенном времени дверь-баллон — дверь-игла: шансы снижения смертности уменьшились при первичном ЧКВ от 67% при времени дверь-баллон — дверь-игла ≤ 35 минут и только на 28%, если время дверь-баллон — дверь-игла было больше [13]. Следует обратить внимание, что в анализе Boersma E. стрептокиназа назначалась чаще, чем в анализе Pinto D. et al., в котором преобладали фибрин-специфические агенты. Кроме того, данные в анализе Boersma E. были взяты из рандомизированных контролируемых исследований, в которых время дверь-баллон — дверь-игла было более быстрое (от 80 до 120 минут) по сравнению с анализом Pinto D. et al., то есть значительно меньше, чем в анализе реальных данных, извлеченных из широкого спектра клинической практики [13]. Поэтому, несмотря на довольно большое количество проанализированных пациентов ($n=6763$), анализ Boersma E. был недостаточен для оценки связи подгрупп с результатами по смертности.

Nallamothu B.K. et al. [35] сообщили, что преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ теряется уже после 60 минут. Однако, как и в анализе Boersma E., время дверь-баллон было сравнительно меньше по сравнению с представленным регистре Pinto D. et al. [38].

Риск и выгода двух реперфузионных стратегий изменяются в зависимости от факторов риска пациента.

Betriu A. u Masotti M. [9] проанализировали данные из 21 рандомизированного контролируемого испытания и показали, что, без учета характеристик пациентов, преимущество первичного ЧКВ по смертности было потеряно при времени дверь-баллон — дверь-игла 85 минут, а учитывая характеристики пациентов, потеря преимущества по смертности при первичном ЧКВ произошла при времени дверь-баллон — дверь-игла 110 минут, удивительно похожем на время дверь-баллон — дверь-игла 114 минут, как сообщили в своем анализе Pinto D. et al. [38].

Оценки потерь преимущества выживания на каждые 10 минут времени дверь-баллон — дверь-игла также различаются в зависимости от доли больных с длительным

временем дверь-баллон — дверь-игла и от учета характеристик пациентов. В анализах рандомизированных контролируемых исследований, которые не используют учет характеристик пациентов и включают очень быстрое время лечения, каждое 10-минутное увеличение времени дверь-баллон — дверь-игла было связано с 1% сокращением преимуществ первичного ЧКВ по смертности [35]. Если учитывать данные пациента, то преимущество при выживании при проведении первичного ЧКВ теряется до 0,24% на каждые 10 минут задержки [9]. Анализ реальной клинической практики использует данные пациентов, включая более длительную задержку лечения и демонстрирует 0,15% сокращение преимуществ первичного ЧКВ на выживание на каждые 10-минут задержки времени дверь-баллон — дверь-игла в общей группе [38]. Несмотря на огромную привлекательность в определении единственной целью реперфузионной терапии времени дверь-баллон — дверь-игла как оптимальной цели при ИМПСТ (например, 60 минут или 114 минут), анализ Pinto D. и соавт. показал, что значительная изменчивость характеристик пациента и клинические исходы, которые существуют при ИМПСТ, могут изменить выбор оптимальной реперфузионной стратегии. Действительно, характеристики больных, включая возраст, длительность симптомов, локализацию ИМ значительно влияют на потерю преимуществ первичного ЧКВ перед ТЛТ по выживаемости [38]. Это сложное взаимодействие между риском и выгодой двух реперфузионных стратегий, которая, в свою очередь, изменяется в зависимости от факторов риска пациента, что, вероятно, и объясняет изменчивость времени дверь-баллон — дверь-игла, при котором преимущество ЧКВ по выживаемости сохраняется.

Например, преимущество по выживаемости, связанное с первичной ЧКВ, было потеряно после 71 минуты задержки у пациентов в возрасте менее 65 лет по сравнению со 155 минутами у пациентов 65 лет и старше. У пациентов с передним ИМ точка эквивалентности была равна 115 минутам по сравнению со 112 минутами для непереднего ИМ. У пациентов, у которых прошло менее 120 минут после появления симптомов, преимущество выживания, связанное с первичным ЧКВ, было потеряно после 94 минут по сравнению со 190 минутами у больных с продолжительностью симптомов болезни более 120 минут [38]. Это согласуется с потенциальным преимуществом по выживанию при проведении фибринолитической терапии среди пациентов, которые поступают с симптомами в течение 2 часов, что было отмечено в рандомизированных исследованиях [45]. Наоборот, ЧКВ сохраняет свое преимущество по выживанию при большем времени дверь-баллон — дверь-игла среди пациентов, которые поступили поздно, возможно, из-за появления тромбозов у пациентов с более зрелыми сгустками [27]. Риск внутримозговых кровоизлияний, связанных с фибринолитической терапией, увеличивается с возра-

стом пациента [2]. Это может объяснить тот факт, что преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ было сохранено при более длительном времени дверь-баллон — дверь-игла среди пациентов в возрасте старше 65 лет.

Показаны результаты стратификации на основании одновременной оценки 3 факторов риска пациентов: возраст, добольничная задержка, локализация ИМ. Преимущество ЧКВ по выживанию сохраняется при времени дверь-баллон — дверь-игла до 179 минут у больных 65 лет и старше при более 2-х часов от начала симптомов и при непереднем ИМ. Такой пациент, госпитализированный поздно, может иметь большую тенденцию к тромбозостойчивости (к снижению фибринолитической эффективности), а также повышенный риск развития кровоизлияния в мозг из-за возраста (снижение фибринолитической безопасности). У такого пациента с нижним ИМ быстрое восстановление кровотока фибринолитиком может не дать то же сохранение функции левого желудочка, как при переднем ИМ.

И наоборот, пациент, который моложе 65 лет, поступил с передним ИМ в течение 2-х часов после появления симптомов болезни, получает преимущество по смертности при проведении первичного ЧКВ, если время дверь-баллон — дверь-игла около 40 минут. Может быть предположено, что этот вывод сделан в связи с тем фактом, что тромбозостойчивость меньше (лучше фибринолитическая эффективность), риск внутричерепного кровоизлияния низкий (улучшение фибринолитической безопасности), есть преимущества более быстрого восстановления кровотока (преимущество фибринолитической терапии) в сохранении функции левого желудочка.

Таким образом, при выборе реперфузионной стратегии при ИМПСТ должны быть рассмотрены преимущества и ограничения реперфузионной стратегии, характеристики пациента, а также задержки, связанные с погодой, объемом перевозок и пр. Всем больницам следует пытаться сводить к минимуму задержки и при ЧКВ, и при фибринолизе [16]. Данные регистра из Европы показывают, что быстрое время дверь-баллон может быть достигнуто и в обычной практике [23, 64]. Использование регистрации догоспитальной ЭКГ, регулярные обзоры данных показаны для улучшения оказания помощи больным ИМПСТ вне клинических исследований и должны приниматься во внимание [16, 20]. Некоторые пациенты, например, с кардиогенным шоком, должны быть выбраны для инвазивной терапии. Большие различия во времени дверь-баллон — дверь-игла подчеркивают наблюдение, что связь между ЧКВ-связанными задержками и смертностью колеблется существенно в зависимости от характеристик пациента. Вопрос о том, лучше ли ЧКВ фибринолитической терапии, хорошо изучен при рандомизированных сравнениях, которые предлагают ценную информацию, но только относительно тех пациентов, которые

удовлетворяют критериям включения и исключения исследования и только для системы здравоохранения, способной выполнять ЧКВ быстро.

Таким образом, по мере увеличения времени дверь-баллон — дверь-игла преимущество первичного ЧКВ по смертности над фибринолизом снижается, и это преимущество значительно варьирует в зависимости от характеристик пациента. Как указано в руководстве АСС/АНА, задержку ЧКВ, связанную с больницей (время дверь-баллон — дверь-игла), и характеристики пациента необходимо учитывать при выборе стратегии реперфузии.

Своевременное проведение ТЛТ — приемлемый стандарт оказания помощи при ИМПСТ.

Lambert L. et al. [33] проанализировали оказание помощи в провинции Квебек, Канада (население, 7,8 млн.) больным с ИМПСТ за 6 месяцев в течение 2006-2007 годов в 80 больницах, в которых было пролечено более, чем 95% пациентов с острым ИМ. Из 1832 пациентов, которым проводилась реперфузия, 392 больных (21,4%) получили ТЛТ и 1440 (78,6%) получили первичное ЧКВ. В 54% случаев проведение ТЛТ (> 30 минут) было несвоевременным, а проведение первичного ЧКВ (> 90 минут) было несвоевременным в 68% случаев. У 46% пациентов, которым была проведена ТЛТ, и у 32% пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ, был достигнут целевой стандарт времени дверь — игла (до 30 минут) и дверь-баллон (до 90 минут) соответственно. **Частота смерти или повторных госпитализаций по поводу повторного ИМ или сердечной недостаточности в течение 1 года не различалась в группах ТЛТ и первичного ЧКВ** и составила 13,5% среди больных, которым была проведена ТЛТ, и 13,6% среди пациентов, леченных ЧКВ. У пациентов, которым реперфузионная терапия (ЧКВ или ТЛТ) была проведена несвоевременно, выявлен более высокий риск смерти в течение 30 дней (6,6% против 3,3%; отношение шансов 2,14, 95% доверительный интервал [ДИ], 1.21-3.93) и статистически несущественное увеличение риска смерти через 1 год (9,3% против 5,2%; OR, 1,61; 95% ДИ, 1.00-2.66) по сравнению с пациентами, которые получили своевременное лечение. Пациенты, получавшие за пределами рекомендуемых задержки, имели через 1 год более высокий риск комбинированного исхода — смерти или повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности или повторного острого ИМ (15,0% против 9,2%; отношение шансов 1,57; 95% ДИ, 1.08-2.30).

Таким образом, частота смерти через 1 год, а также комбинации исходов: смерти и повторных госпитализаций по поводу повторного ИМ и сердечной недостаточности, статистически значимо не различалась у пациентов, леченных фибринолизом, по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ. Только 30% больных, переведенных из больницы без возможности проведения ЧКВ для проведения инвазивного

лечения, достигли целевого времени дверь-баллон. 79% пациентов, получивших фибринолиз, прошли последующие катетеризации сердца (фармако-инвазивная стратегия). Наиболее существенное влияние на выживаемость имело время проведения ТЛТ или ЧКВ, а не метода реперфузионной терапии. Таким образом, авторы пришли к выводу, что результаты данного исследования могут успокоить врачей регионов, где проведение первичного ЧКВ затруднено, что своевременное проведение фибринолиза — очень приемлемый стандарт оказания помощи при ИМПСТ.

Главные проблемы двух реперфузионных стратегий.

Дискуссии вокруг ЧКВ и ТЛТ затрагивают 4 главные проблемы [62]:

1. Несовпадение времени.

Задержка времени от ЧКВ по сравнению с ТЛТ обычно рассчитывается как разница между временем дверь-баллон (ЧКВ) и дверь-игла (ТЛТ). По мнению Widimsky P. [62], для реального анализа времени реперфузии необходимо было бы добавить, как минимум, 30 мин. (возможно, 60 мин.) ко времени дверь-игла у больных, которым проведена ТЛТ. Эта 30-минутная задержка соответствует обычному времени до установки баллона. Другими словами, так как мы не знаем точное время наступления реперфузии при ТЛТ, сравнение времени дверь-игла (ТЛТ) со временем дверь-поступление в ангиоблок будет более справедливо для сравнения этих методик.

2. Различная эффективность.

Известно, что ТЛТ эффективна у 40-60% больных, а ЧКВ — у 90% больных. Таким образом, сравнивая ТЛТ с ЧКВ, мы сравниваем некорректно. Преимущество ЧКВ вызвано тем, что ЧКВ в 2 раза более эффективно, чем ТЛТ при открытии ИСКА.

3. Неизвестное время начала тромбоза.

Представленная задержка (часто используемая при стратификации больных к ЧКВ или ТЛТ) [56,63] основывается только на субъективных данных пациента. Rittersma S. et al. [41] показали, что коронарные тромбы более старые, чем показывают субъективные данные (на несколько часов и даже на несколько недель). Эта задержка — самый слабый предиктор исходов, как было продемонстрировано в исследовании Tarantini G. et al. [49].

4. Фармакоинвазивный подход.

Проведение “облегченного” ЧКВ было запрещено после получения результатов нескольких рандомизированных исследований [26,52,57,60]. В других исследованиях [21,24, 26] было показано, что для отдаленных районов с длительной транспортировкой может быть допустим фармакоинвазивный подход.

Возраст и класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip — это два главных исходных фактора риска, предсказывающих 30-дневный исход при ИМПСТ [60,61]. Всем больным ИМПСТ старше 65 лет

[34] и/или с ОСН более I класса по Killip должно быть выполнено ЧКВ, если отсрочка ЧКВ не дольше, чем 35 мин. Для молодых больных без признаков ОСН в отдаленных регионах с длительной транспортировкой хорошей опцией остается проведение ТЛТ [62].

Хотя первичное ЧКВ более эффективно, чем ТЛТ в лечении ИМПСТ, смертность больных, которым провели ЧКВ или ТЛТ, зависит от времени и риска больных [18,23,31,50,55]. С увеличением времени задержки проведения ЧКВ смертность при проведении ЧКВ уменьшается по сравнению с фибринолизом. Стратегия первичного ЧКВ может не уменьшать смертность, если задержка проведения ЧКВ более 60 мин. по сравнению с немедленным проведением фибринолитической терапии [37]. Однако другие авторы обнаружили, что более поздняя задержка ЧКВ не влияет на преимущества по выживаемости, даже если задержка достигает 3-х часов [9,13,46]. Оценка данных регистра показала, что приемлемая задержка ЧКВ зависит от риска пациента [38]. Tarantini G. и соавт. [49], проанализировав 16 исследований, в которые были включены 6281 больной с ИМПСТ, рандомизированные к проведению ЧКВ или фибрин-специфической ТЛТ, методом множественного регрессионного анализа показали, что исходный риск смертности (коэффициент регрессии=0,51422, $p=0,004$), задержка ЧКВ (коэффициент регрессии=-0,033, $p=0,006$) и задержка от начала симптомов (коэффициент регрессии= - 0,0003, $p=0,03$) независимо друг от друга коррелируют с 30-дневным абсолютным преимуществом по выживаемости при проведении ЧКВ без каких-либо значимых взаимодействий между этими параметрами.

При выборе реперфузионной стратегии необходимо оценивать исходный риск смерти пациента

Tarantini G. et al. [49] методом регрессионного анализа рассчитали модель: $z=0,59x-0,033y-0,0003w-1,3$, где z - абсолютное снижение 30-дневной смертности в результате проведения ЧКВ над ТЛТ, x - риск смерти, y - задержка ЧКВ, w - задержка презентации симптомов. Они показали, что при задержке в 180 мин. преимуществ по выживаемости нет при проведении ЧКВ перед ТЛТ. Согласно руководству АСС/АНА [37] допустимая задержка ЧКВ — менее 60 мин. Но в последнем руководстве ESC приемлемая задержка ЧКВ была сдвинута до 120 мин. [44,56]. Тем не менее, Nallamothu и Bates [37] показали, что преимущество по выживаемости при ЧКВ теряется при задержке ЧКВ более 1 часа, только когда учитывались фибринспецифические агенты [35]. В мета-анализе Voersma и соавт. [13] установили, что преимущество ЧКВ над ТЛТ было выше, если задержка была < 35 мин. или >79 мин. Уровень смертности у пациентов с более длительной задержкой ЧКВ был выше и в группе ЧКВ, и в группе ТЛТ, вероятно, из-за взаимодействия допустимой задержки ЧКВ и степени исходного риска смерти [13].

Stenestrand E. et al. [46], проанализировав Национальные регистры, обнаружили, что более длительная задержка ЧКВ не оказывает отрицательного действия на преимущества ЧКВ. Данные регистра Pinto D. et al. [38] обнаружили, что допустимая задержка ЧКВ зависит от характеристик больного с ИМПСТ: преимущество по выживаемости, связанное с ЧКВ, терялось при задержке более 71 мин. у пациентов моложе 65 лет по сравнению с задержкой 155 мин. у пациентов старше 65 лет. Таким образом, при выборе реперфузионной стратегии необходимо оценивать исходный риск смерти. Несмотря на тот факт, что потеря времени у пациентов высокого риска повышает смертность, более длительная задержка может быть допустима у этих пациентов при выборе ЧКВ вместо ТЛТ, в связи с чем может быть рекомендована рутинная доставка для ЧКВ всех пациентов ИМПСТ высокого риска [55]. С другой стороны, задержка между временем от начала симптомов и до эффективной реперфузионной терапии с помощью ЧКВ у пациентов низкого риска может быть опасной у большинства пациентов низкого риска. Следует обратить внимание, что проведение ТЛТ без задержки может обеспечить максимальное преимущество у молодых пациентов с низким риском кровотечения и смертности (менее 4,5%), тогда как у пациентов высокого риска сохраняются преимущества ЧКВ даже когда задержка более длительная, хотя чем больше задержка, тем ниже абсолютная выживаемость и преимущества ЧКВ по выживаемости. Любая задержка реперфузии у пациентов, имеющих высокий риск смерти, леченных только ЧКВ без ТЛТ, имеет большое влияние на сердечно-сосудистую смертность [14,23]. Точное время от начала симптомов бывает сложно определить при сборе анамнеза из-за наличия продрома в виде нестабильной стенокардии, нетипичных симптомов, безболевой ишемии, спонтанной реперфузии, коллатерального кровотока [43,48].

Фармакоинвазивная стратегия — предпочтительная опция для пациентов, леченных ТЛТ.

Пациенты с риском смерти менее 4,5% вряд ли получат преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ по сравнению с ТЛТ [44,47,58]. Для отдаленных районов с длительной транспортировкой допустима фармакоинвазивная стратегия [14,24,59]. Хотя первичное ЧКВ является стратегией выбора, часто невозможно осуществить ЧКВ в течение требуемого временного окна [22]. В первые 2 часа после появления боли ТЛТ демонстрирует тенденцию к большему снижению смертности в сравнении с первичным ЧКВ [30]. Потенциальное преимущество фармакоинвазивной стратегии, то есть выполнения ЧКВ после ТЛТ, было показано в исследованиях WEST, CARESS-in-AMI, TRANSFER-AMI [7,22,24]. Частота первичной конечной точки исследования (смерть, повторный ИМ, застойная сердечная недостаточность, тяжелая возвратная ишемия или шок) значительно снизилась при фармако-

инвазивной стратегии со значимым снижением частоты реИМ и возвратной ишемии [7]. В регистре FAST-MI при проведении фармакоинвазивной стратегии были получены результаты в отношении ранней смертности и смертности через 1 год, сравнимые с таковыми при выполнении первичного ЧКВ, а 30-дневная летальность была ниже (3,9% против 9,2%, $p < 0,05$) [17]. Большинство процедур ЧКВ было выполнено в пределах 24 часов от проведения ТЛТ и ассоциировалось с удовлетворительными клиническими исходами [7,22,24].

В исследовании REACT и в метаанализе 5 рандомизированных исследований результаты спасительного ЧКВ были лучше, чем от проведения повторной ТЛТ или от отказа от любого вмешательства у больных, у которых не было признаков реперфузии после ТЛТ [19]. В метаанализе 3-х рандомизированных исследований при сравнении первичного ЧКВ и отсроченного ЧКВ или спасительного ЧКВ была выявлена ассоциация первичного ЧКВ с тенденцией к более низкой смертности и значимым снижением комбинированной конечной точки (смерти+повторного ИМ) [19]. Результаты исследования CARESS-in-AMI подтвердили, что стратегия проведения ЧКВ после ТЛТ лучше, чем проведение только спасительной ЧКВ [24].

Вопрос об оптимальном времени проведения ЧКВ после ТЛТ остается открытым. Тем не менее, смертность у больных, которым ЧКВ было проведено ≤ 128 минут от проведения ТЛТ, была выше [21]. Это наблюдение соответствует результатам исследования ASSENT-4, в котором пациентам после проведения ТЛТ было назначено немедленное проведение ЧКВ и у них был выше риск повторного ИМ и тенденция к более высокой смертности по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ [39]. Это может быть связано с наличием протромботического состояния сразу после проведения ТЛТ.

Таким образом, результаты выше перечисленных исследований дают основание полагать, что комбинированный фармакоинвазивный подход может быть лучшей опцией у больных, получивших ТЛТ, по крайней мере, у тех пациентов, которые имеют обширные ИМ [21].

Тромболитическая терапия на современном этапе: какой препарат предпочтительнее?

Проведение ранней ТЛТ, желательно на догоспитальном этапе, может улучшить прогноз у больных с ИМПСТ [22]. Этот подход наиболее актуален для России, где мало инвазивных центров. Эффективность проведения ТЛТ зависит от скорости ее проведения по отношению времени появления симптомов ИМПСТ. Какой же препарат выбрать для проведения ТЛТ? Стрептокиназа (прямой активатор плазминогена) и алтеплаза (тканевой активатор плазминогена), которая выпускается под торговым названием Актилизе®,

являются наиболее изученными тромболитиками [3,11,12,13,15,27,40,42,53,54]. Были выявлены преимущества Актилизе® перед стрептокиназой, заключающиеся в фибриноспецифичности алтеплазы, более быстром восстановлении проходимости ИСКА, отсутствии аллергенных свойств, возможности повторного использования, а также в большей эффективности в отношении снижения смертности. В исследовании GUSTO-I было показано, что ускоренный метод введения алтеплазы (100 мг за 90 минут) статистически значимо уменьшает 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой: 6,3% против 7,2% соответственно ($p=0,001$) [54].

Как было показано выше, важнейшим фактором, определяющим выбор тактики лечения и эффективность реперфузионной терапии, является продолжительность временного интервала от появления первых признаков ИМ/СТ до начала лечения. Учитывая важность сокращения времени дверь-игла, большое значение имеет проведение ТЛТ на догоспитальном этапе. С появлением на фармакологическом рынке теноктеплазы (Метализе®) стало возможным проведение ТЛТ на догоспитальном этапе однократным болюсом в течение 5-10 сек. Разработанный компанией “Берингер Ингельхайм” препарат теноктеплаза (Метализе®), полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена (tPA) за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору первого типа активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с естественным тканевым активатором плазминогена. Сравнительный анализ теноктеплазы и алтеплазы по результатам исследований ASSENT-I, ASSENT-II [56] показал, что оба препарата по эффективности не различаются: однократный болюс теноктеплазы показывает плазменный профиль концентрации, подобный таковому для инфузии алтеплазы; показатели 30-дневной смертности у пациентов, получавших лечение Актилизе®, составили 6,15%, а при назначении Метализе® — 6,18%, но по безопасности: уменьшению развития неблагоприятных побочных эффектов, риска возникновения внутричерепных кровоизлияний, нецеребральных кровотечений, лучший эффект был достигнут в группе Метализе®, что имеет важное значение в плане улучшения безопасности проводимой терапии [34]. Метализе® не потенцирует или потенцирует в незначительной степени коллагенсенситизированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболитического по сравнению с Актилизе®. В исследовании ASSENT-II также была изучена безопасность введения тенокте-

плазы у пациентов старше 75 лет. Было показано, что суммарный риск неблагоприятных эффектов, связанных с применением Метализе®, возрастает в зависимости от возраста пациентов. Однако исход у пролеченных пациентов был лучше, чем у пациентов того же возраста, которым такая терапия не проводилась.

Ангиографические исследования свидетельствуют о том, что теноктеплаза в дозе 30-50 мг ассоциируется с уровнем кровотока 3 степени (по TIMI) в течение 90 мин у 57-64% пациентов с острым ИМ. В этих дозах теноктеплаза очень незначительно влияет на степень системной коагуляции по сравнению с алтеплазой. Выявлена зависимость “доза/масса тела пациента”: уровень кровотока 3 степени (по TIMI) составлял 62-63% для доз $\geq 0,53$ мг/кг против 51-54% при более низких дозировках по весу. Следовательно, на основании ангиографических данных и данных о безопасности введение теноктеплазы в одной дозе 0,53 мг/кг оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Реперфузия, определяемая как TIMI кровотока 2-3 степени, была достигнута у 85% общего числа пациентов и не отличалась во всем диапазоне проверенных доз. Анализ клинической эффективности и безопасности теноктеплазы в исследовании ASSENT-2 показал, что на основании изучения результатов 30-дневной смертности в крупных рандомизированных исследованиях дозируемое по весу введение теноктеплазы в виде однократного болюса является единственной фибринолитической процедурой, эквивалентной непрерывной инфузии алтеплазы. Сходные показатели внутричерепных кровоизлияний и более низкий риск нецеребральных кровотечений подтвердили, что теноктеплаза также безопаснее непрерывной инфузии алтеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают теноктеплазу наиболее привлекательным фибринолитиком в клинике. Уменьшение временного интервала до начала лечения повышает шансы пациентов. Учитывая факт постоянных задержек от начала симптоматики до начала реперфузионной терапии, зависящих от пациента и больницы, проведение на догоспитальном этапе ТЛТ с помощью одного болюса теноктеплазы предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии. Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что догоспитальный тромболитический значительно сокращает время до начала лечения и уменьшает общую смертность. Показатели общей 30-дневной смертности в ASSENT-3 были наиболее низкими, из когда-либо регистрируемых в исследовании фибринолитических значительных масштабов.

В исследовании ASSENT-3 PLUS было показано, что время от начала симптоматики до лечения при введении Метализе® на догоспитальном этапе было сокращено на 47 минут по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре. Мета-анализ исследований, посвященных тромболитическому, свидетельствует о

преимуществах применения этой терапии на догоспитальном этапе— результаты лечения были улучшены на 17%: при проведении ТЛТ с помощью Метализе® в период до 2 часов от начала симптомов в 17% случаев наблюдался так называемый прерванный ИМ, ассоциирующийся с минимальным поражением миокарда. Раннее лечение было связано с улучшенными исходами, так, 30-дневная смертность в ASSENT-3 PLUS составляла 4,4% среди пролеченных в течение 0–2 час, 6,2% — в течение 2–4 час и 10,4% — 4–6 час. В исследовании ASSENT-3 PLUS не было значительных различий во временных задержках между двумя проводимыми сочетанными режимами. Результаты исследования ASSENT-3 PLUS убедительно доказали, что в догоспитальных условиях лечение тенектеплазой (Метализе®) в сочетании с нефракционированным гепарином и антитромбоцитарной терапией является безопасным и сокращает период до начала лечения [12].

Заключение

Научная битва между интервенционными кардиологами и кардиологами — терапевтами за оптимальную реперфузионную терапию ИМПСТ продолжается уже 16 лет. Для более, чем 80% больных с ИМПСТ Европейской популяции катетеризационные ангиоблоки с возможностью проведения ЧКВ доступны в течение 30-минутной транспортировки. Проведенные исследования показали, что при оптимальной организации оказания помощи больным с ИМПСТ развитие

ИМ может быть предотвращено посредством механической либо фармакологической реперфузии до возникновения необратимого повреждения миокарда. При выборе реперфузионной стратегии должны учитываться задержка ЧКВ (дверь-баллон — дверь-игла) и характеристики пациента. Поскольку применение первичной ангиопластики часто ограничено реальной доступностью специализированных центров для больных в течение короткого промежутка времени, а фармакологическая реперфузия с помощью тромболитических средств не требует специального оборудования, шире начали применять раннюю ТЛТ. Комбинированная фармакоинвазивная стратегия может быть лучшей опцией у больных, получивших ТЛТ, по крайней мере, у тех пациентов, которые имеют обширные ИМ. До появления Метализе® непрерывная инфузия Актилизе® рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. Введение Метализе® в виде однократного болюса оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Метализе® является эффективным и безопасным тромболитическим средством, которое можно успешно вводить больному на догоспитальном этапе.

Проведение на догоспитальном этапе ТЛТ с помощью одного болюса тенектеплазы (Метализе®) за 5–10 сек предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии, что способствует максимальному спасению миокарда.

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации Москва, 2007; 123
2. Ahmed S, Antman EM, Murphy SA, et al. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:119–129.
3. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–742.
4. Angeja BG, Gibson CM, Chin R, et al. Predictors of door-to-balloon delay in primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;89:1156–1161.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:671–719.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110: e82–e292
7. Armstrong P, WEST Steering Committee A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530–1538.
8. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:366–374.
9. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100–101.
10. Birkhead JS, Walker L, Pearson M. et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–1009.
11. Bjorklund E, Lindahl B, Stenestrand U, Swedish ASSENT-2; RIKS-HIA Investigators. Outcome of ST-elevation myocardial infarction treated with thrombolysis in the unselected population is vastly different from samples of eligible patients in a large-scale clinical trial. *Am Heart J* 2004;148:566–573.
12. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics of is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146–1152.
13. Boersma E and PCAT-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.
14. Bohmer E, Arnesen H, Abdelnoor Met al. The NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction (NORDISTEMI). *Scand Cardiovasc J* 2007;41:32–38.
15. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al., for Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360: 825–829.
16. Bradley EH, Curry LA, Webster TR. Achieving rapid door-to-balloon times: how top hospitals improve complex clinical systems. *Circulation*. 2006;113:1079–1085.
17. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:524–534
18. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283:2941–2947
19. Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary inter-

- vention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1326–1335
20. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, et al. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000–2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1544–1552.
21. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. for the FAST-MI Investigators. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–276.
22. Danchin N, Durand E, Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J* 2008;29:2835–2842
23. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:991–997.
24. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559–568.
25. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
26. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
27. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311–322.
28. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KAA, et al. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2009;103:598–603.
29. Granger CB, White HD, Bates ER, et al. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994;74:1220–1228.
30. Kalla K, Christ G, Karnik R. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113: 2398–2405.
31. Keeley EC, BouraJA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
32. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2006;113: 732–761.
33. Lambert L, Kevin Brown, Eli Segal, et al. Association Between Timeliness of Reperfusion Therapy and Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction *JAMA*, June 2, 2010 – Vol. 303, No. 21
34. Mathew TP, Menown IBA, McCarty D et al. Impact of pre-hospital care in patients with acute myocardial infarction compared with those first managed in-hospital. *Eur Heart J* 2003;24:161–171
35. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol*. 2004; 94:772–774.
36. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, for the NRM1 Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111:761–767.
37. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
38. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114: 2019–2025.
39. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367:569–578.
40. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1687–1694.
41. Rittersma SZH, van der Wai AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis—a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160–1165.
42. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1994;90: 2103–2114.
43. Sejersten M, Ripa RS, Maynard C, et al. Timing of ischemic onset estimated from the electrocardiogram is better than historical timing for predicting outcome after reperfusion therapy for acute anterior myocardial infarction: a Danish trial in acute myocardial infarction 2 (DANAMI-2) substudy. *Am Heart J* 2007;154: e1–e8.
44. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions—the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 804–847
45. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al., for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108:2851–2856.
46. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, for the RIKS-HIA group. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749–1756.
47. Tadel Kocjancic S, Zorman S, Jazbec A, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction from a 5-year single-center experience. *Am J Cardiol* 2008;101:162–168.
48. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll. Cardiol*. 2005;46:1229–1235.
49. Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, Bilato C, et al. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. *Eur Heart J* 2010;31:676–683.
50. Tarantini G, Razzolini R, Ramondo A, et al. Explanation for the survival benefit of primary angioplasty over thrombolytic therapy in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96: 1503–1505.
51. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
52. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT- 4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction: the ASSENT-4 PCI randomised trial. *Lancet* 2006;367: 69–578.
53. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621–1628.
54. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615–1622.
55. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. for the Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at the admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112: 2017–2021.
56. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
57. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van der Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and pri-

- mary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. Heart 1999;82:426–431.
58. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010; 31: 943–957.
59. Widimsky P, Budesinsky T, Vórac D, 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. Eur Heart J 2003;24:94–104.
60. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et. al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. Eur Heart J 2000;21:823–831.
61. Widimsky P, Motovska Z, Bilkova D, et. al. The impact of age and Killip class on outcomes of primary percutaneous coronary intervention. Insight from the PRAGUE-1 and -2 trials and Registry. EuroIntervention 2007;2:481–486.
62. Widimsky P. Primary angioplasty vs. thrombolysis: the end of the controversy? Eur Heart J 2010;31:634–636.
63. Widimsky P, Janousek S., Vojacek J. on behalf of the Czech Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. Cor et Vasa 2002;44: K123–K143.
64. Zahn R, Vogt A, Zeymer U. In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome: results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. Heart. 2005;91:1041–1046.

Abstract

The review discusses various reperfusion strategies in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), *based on the evidence from international clinical trials. The modern views on real-world invasive and conservative strategies of STEMI management in European countries are presented. The key factor for patients' survival is the timing, not the method of reperfusion. The strategy of primary percutaneous coronary intervention (PCI) may fail to reduce mortality, if the door-to-balloon time is over 60 minutes, compared to immediate thrombolytic therapy (TLT). PCI is more effective than TLT only if the time difference (door-to-balloon vs. door-to-needle) is under 2 hours. The choice of reperfusion method should be based on the patient's risk level. Primary PCI has limitations, since this method is not widely accessible, requires specially trained staff and special equipment.*

Early TLT is an acceptable standard method in STEMI management, highly applicable for the Russian clinical practice. However, in patients already treated with TLT, pharmaco-invasive strategy could be the method of choice. The description of thrombolytic drugs is focussed on the agents of II and III generations — alteplase (Actilyse®) and tenecteplase (Metalyse®), respectively. Before the introduction of Metalyse®, continuous infusion of Actilyse® was regarded as the gold standard of pharmacological reperfusion therapy. Recently, it has been shown that single-bolus Metalyse® therapy is as effective as continuous Actilyse® infusion, but with better safety profile. Pre-hospital TLT with single-bolus Metalyse® therapy (5–10 seconds) provides a unique clinical opportunity for early STEMI management and maximal myocardial rescue.

Key words: Myocardial infarction with ST segment elevation, primary angioplasty, thrombolytic therapy, pharmaco-invasive strategy, alteplase, Actilyse®, tenecteplase, Metalyse®.

Поступила 17/08 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru
Тел.: (906) 948-06-47

[Попонина Т. М. (*контактное лицо) — профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО, Попонина Ю.С. — врач кардиологического отделения №1, Васильев А.Г. — сотрудник].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛАПИНИНА У БОЛЬНЫХ ИБС С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Мрочек А.Г.^{1*}, Губарь Е.Н.²

Республиканский научно-практический центр “Кардиология”¹; Республиканская клиническая больница² Управления делами Президента РБ

Резюме

В статье приводится обзор научных результатов по лечению нарушений ритма сердца у пациентов. Обсуждается возможность использования российского препарата аллапинин для лечения данной категории пациентов. Приводятся собственные данные об эффективности аллапинина, полученные на материале 24 больных, страдающих различными аритмиями.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия, аллапинин, лаппаконитин.

Несмотря на значительные успехи теоретической кардиологии последних десятилетий в области исследования механизмов развития сердечных аритмий и действия антиаритмических препаратов, понимания смысла врачебных действий для их устранения, в клинической практике в подавляющем большинстве случаев при назначении антиаритмических лекарств продолжает главенствовать эмпирика.

Тем не менее, сегодня уже определены основные стратегические линии в лечении внезапной аритмической смерти и фибрилляции предсердий.

Согласно классификации Vaughan Williams (1984) все антиаритмические препараты (ААП) подразделяются на 4 класса:

- 1 класс — блокаторы натриевых каналов;
- 2 класс — блокаторы бета-адренергических рецепторов;
- 3-класс — блокаторы калиевых каналов;
- 4-класс — блокаторы кальциевых каналов.

Предложенная классификация основана на различиях механизмов действия препаратов и изменениях электрофизиологических свойств изолирован-



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»

АЛЛАПИНИН®
АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии;
- желудочковая экстрасистолия;
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.

АЛЛАПИНИН принимают до еды, не измельчая.
Таблетки не рекомендуется запивать теплой водой.

АЛЛАПИНИН® — ритм жизни!

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»,
тел.: (495) 388-47-00 www.vilar-plant.ru, allapinin@mail.ru



ных клеток миокарда под влиянием ААП в эксперименте [9]. Подавляющее большинство ААП относятся к I классу. В зависимости от силы влияния на деполяризацию, препараты I класса дополнительно подразделяют на три подкласса: 1A, 1B, 1C. Эти препараты замедляют скорость деполяризации (а значит, и скорость проведения импульсов) в рабочем миокарде желудочков. Необходимо отметить, что наиболее выраженное замедление скорости деполяризации вызывают препараты класса 1C.

Несмотря на то, что сегодня уже предложены новые классификации ААП, основанные на современных представлениях о механизмах действия препаратов с антиаритмической направленностью действия, все-таки классификация Vaughan Williams позволяет проводить целенаправленный выбор ААП для лечения аритмий в клинических условиях. Действие препаратов в организме нередко отличается от гипотетического или показанного в эксперименте. Изменения электрофизиологических свойств миокарда при различных патологических состояниях может значительно модифицировать характер действия ААП. Кроме того, некоторые ААП проявляют свойства нескольких (или даже всех) классов.

Несмотря на неоднократные попытки усовершенствовать классификацию ААП, система Vaughan Williams все же остается наиболее полезным средством классификации ААП.

Многочисленные многоцентровые клинические исследования показали, что антиаритмическая терапия далеко не безобидна и способна стимулировать появление других, более опасных видов нарушения ритма. Так, в исследовании CAST и CAST1 было убедительно доказано, что антиаритмические препараты 1C класса способны увеличивать смертность в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью. Изучалось действие трех ААП — флекаинида, энкаинида, морицизина (этmozин). Через 22 месяца было выявлено резкое увеличение общей смертности и частоты внезапной смерти (в 2.5 и 3.6 раза соответственно) среди больных, принимавших флекаинид и энкаинид, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол [9]. Эта информация, безусловно, не могла не вызвать чувство настороженности у врачей при использовании в практике любого из препаратов группы 1C.

Результаты исследования CAST заставили пересмотреть тактику лечения пациентов не только с нарушениями ритма, но и кардиологических больных вообще. Исследование CAST является одним из основных в становлении “медицины основанной на доказательствах”. При этом, результаты исследований CAST и CAST1 позволили четко сформулировать основное противопоказание к назначению препаратов класса 1C — наличие органического пораже-

ния сердца. Только бета-адреноблокаторы и амиодарон названы препаратами выбора при лечении аритмий у больных, имеющих органическое поражение сердца [9].

Однако, клиническая практика последнего десятилетия наглядно продемонстрировала, что не всегда подобного рода заключения являются незыблемыми. Так, российский препарат аллапинин, разработанный в конце 70-х годов и разрешенный решением Фармкомитета Минздрава СССР еще в 1983 г. для клинического применения, до настоящего времени по достоинству не оценен клиницистами, сведения о результатах его использования порой противоречивы [1, 2, 3, 5, 15, 29]. В то же время уникальные свойства препарата позволяют ему претендовать на роль препарата первого ряда при лечении определенных форм нарушений ритма сердца [6, 10, 22, 23].

Действующим началом аллапинина является бромистоводородная соль алкалоида лаппаконитина, получаемого из аконита белоустого (*aconitum leucostnum*). Лаппаконитин — алкалоид, получаемый из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого семейства лютиковых. Его антиаритмическое действие обусловлено угнетающим влиянием на быстрый входящий натриевый ток. Аллапинин (лаппаконитин) оказывает мембраностабилизирующее действие, блокируя “быстрые” натриевые каналы мембран кардиомиоцитов. Аллапинин замедляет проведение импульсов по предсердиям и системе Гиса-Пуркинье, вызывает замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерные периоды предсердий, АВ — узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье. Аллапинин не влияет на проведение возбуждения по атриовентрикулярному узлу (в антероградном направлении). Действие аллапинина на функцию синусового узла выражено незначительно. Кроме того, аллапинин не влияет на продолжительность интервала QT и не оказывает отрицательного инотропного действия (при отсутствии явлений сердечной недостаточности).

Аллапинин не вызывает артериальной гипотензии, но оказывает умеренное спазмолитическое, коронарорасширяющее, м-холиноблокирующее, местноанестезирующее и седативное действие. Препарат имеет ряд особенностей, сближающих его с эффектами антиаритмических средств класса I C по классификации Vaughan-Williams [24, 25]. При ЭФИ у 11 больных С.Ф.Соколов наблюдал под воздействием аллапинина укорочение ЭРП предсердий, АВ узла, системы Гиса-Пуркинье. По мнению цитируемых исследователей, это необычно и затрудняет точное определение места аллапинина среди препаратов класса I. В эксперименте аллапинин устранял желудочковые аритмии, вызванные аконитином, в том числе ФЖ. Он предотвращал развитие желудоч-

Таблица 1

Применение различных ААП при сердечных аритмиях

Характер аритмии		Эффективные препараты
Синусовая тахикардия		β-Адреноблокаторы, соталол, верапамил
Суправентрикулярная экстрасистолия		Амиодарон, соталол, β-адреноблокаторы, верапамил, пропafenон, этализин, аллапинин, дизопирамид
Желудочковая экстрасистолия		Амиодарон, соталол, пропafenон, этализин, аллапинин, дизопирамид
Суправентрикулярная тахикардия:	купирование	Верапамил, АТФ, аймалин, пропafenон, дизопирамид, новокаиномид, этализин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, пропafenон, дизопирамид, аллапинин, β-адреноблокаторы
Желудочковая тахикардия:	купирование	Лидокаин, мексилетин, аймалин, новокаиномид, дизопирамид, пропafenон, этализин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, мексилетин, пропafenон, этализин, аллапинин, дизопирамид, β-адреноблокаторы
Мерцание предсердий пароксизмальное	купирование	Аймалин, пропafenон, новокаиномид, дизопирамид, амиодарон, верапамил, хинидин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, пропafenон, дизопирамид, этализин, аллапинин
Трепетание предсердий пароксизмальное:	купирование	Амиодарон, верапамил, β-адреноблокаторы
	предупреждение	Те же, что и при мерцании предсердий
Стойкая мерцательная аритмия (урежение ритма желудочков)		β-Адреноблокаторы, верапамил, дигоксин

ковых аритмий, связанных с воздействием бария хлорида, а также понижал на 70–100% число ЖЭ у собак в поздней аритмической стадии инфаркта миокарда (по Харрису). В клинических исследованиях С.Ф.Соколов тоже отметил высокую эффективность этого препарата при желудочковых аритмиях [23]. А.С.Сметнев сообщил о выраженном лечебном и профилактическом действии аллапинина у некоторых больных с пароксизмами ФП [26]. При приеме внутрь аллапинина (по 25 – 50 мг 2-3 раза в день) начало его действия проявляется через 1-2 ч, максимальный эффект – через 4-6 ч, продолжительность действия – до 8 ч (без угнетения сократительности миокарда). Одновременное применение других противоаритмических препаратов не влияет на фармакокинетику аллапинина. Биодоступность аллапинина – около 39 %. Препарат может вызывать побочные реакции: головокружение, головную боль, диплопию, атаксию, удлинение интервала P–R и расширение комплекса QRS. Противопоказания к назначению: CCCY, АВ и внутрижелудочковые блокады.

Биодоступность аллапинина составляет примерно 40%, препарат имеет эффект “первого прохождения” через печень. Аллапинин проникает через ГЭБ. Один из трех основных метаболитов аллапинина может несколько снизить уровень АД; T_{1/2} – 1-1.2 ч. Аллапинин выводится почками. При приеме препарата внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 4–5 ч и продолжается 8 ч и более. Удлинение T_{1/2} отмечено при длительном применении аллапинина, почечной недостаточности (в 2–3 раза), циррозе печени (в 3–10 раз).

Препарат показан при желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии; желудочковой и наджелудочковой пароксизмальной тахикардии; профилактике тахикардий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром); пароксизмах мерцания и трепетания предсердий. Использование известных ААП

при различных аритмиях представлено в табл. 1.

Аллапинин принимают внутрь. Лечение аллапинином начинают с дозы 25 мг 3 раза в сутки. Курс лечения аллапинином зависит от состояния больного и характера нарушения ритма, может продолжаться до нескольких месяцев. При тяжелой почечной недостаточности требуется снижение дозы аллапинина.

Противопоказания к назначению препарата:

- индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) лаптаконитина или других компонентов препарата аллапинин;
- атриовентрикулярная блокада (AV блокада) II и III степени (без кардиостимулятора);
- синоатриальная блокада (SA блокада) II ст.;
- блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки;
- блокада внутрижелудочковой проводимости;
- хроническая сердечная недостаточность II-III ст.;
- тяжелая артериальная гипотензия и кардиогенный шок;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- терминальная почечная недостаточность.

С осторожностью назначается аллапинин при хронической сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла (СССУ), брадикардии, закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, AV блокаде I ст., нарушении проводимости по волокнам Пуркинье, блокаде одной из ножек пучка Гиса, нарушении электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), проведении электрокардиостимуляции (увеличение риска развития аритмии), печеночной и/или почечной недостаточности, кардиомегалии, возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не изучалась), беременности, периоде лактации. С осторожностью (в основ-

ном по жизненным показаниям) назначают в первые 3 мес. беременности.

Побочные действия со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, диплопия, атаксия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: замедление внутрижелудочковой проводимости, аритмогенное действие, синусовая тахикардия (при длительном применении аллапинина), электрокардиографические изменения (удлинение интервала P-Q, расширение комплекса QRS). Возможны аллергические реакции, гиперемия кожи лица.

При появлении головной боли, головокружения, диплопии рекомендуется уменьшить дозу аллапинина, при появлении синусовой тахикардии на фоне длительного приема аллапинина показаны бета-адреноблокаторы (малые дозы). При атриовентрикулярной блокаде первой степени, нарушениях внутрижелудочковой проводимости, синдроме слабости синусового узла, а также тяжелой недостаточности кровообращения аллапинин назначают к применению под особенно тщательным врачебным контролем, начиная лечение в условиях стационара, чаще осуществляя ЭКГ-контроль.

Необходимо отметить, что аллапинин (лаппаконитин) усиливает эффект недеполяризующих миорелаксантов. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность аллапинина. Однако, несмотря на то, что антиаритмические лекарственные средства других классов повышают риск аритмогенного действия аллапинина, некоторые авторы рекомендуют использовать его в комбинации с другими антиаритмическими препаратами для лечения резистентных аритмий [16].

Вместе с тем оценка аллапинина с позиций дифференцированного подхода, учитывающего его максимальную пользу, безопасность и переносимость при конкретных нарушениях ритма сердца, особенно у больных в постинфарктном периоде, до настоящего времени в полной мере не исследованы. В этом контексте изучение его результатов по-прежнему является актуальным.

В наше исследование было включено 24 больных — мужчины в возрасте от 49 до 65 лет, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) I–III ФК, которая протекала с различными нарушениями сердечного ритма. У 18 выполнена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) в сроки от 2 до 12 мес. В прошлом все пациенты перенесли инфаркт миокарда. У 16 больных диагностирована артериальная гипертензия, у 4 — недостаточность кровообращения I стадии; 8 больных имели сахарный диабет второго типа. Среди нарушений сердечного ритма у 8 была желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) различной степени градации по В. Lown et al., у 6 — пароксиз-

Таблица 2

Эффективность антиаритмических препаратов при экстрасистолии

Препарат	Наджелудочковая экстрасистолия	Желудочковая экстрасистолия
Пропранолол	65% [8]	50-62,5% [8]
Верапамил	62% [8]	
Финлепсин	60% [8]	66,7% [8]
Хинидин	32% [16]	21% [16]
Дизопирамид	32% [16]	38-70% [16, 17]
Этмозин	19% [16]	30-64% [16, 17]
Этализин	53% [16]	54-90% [16, 17, 19]
Аллапинин	58% [16]	51-80% [16, 17, 19]
Пропафенон	54% [16]	52-70% [16, 17]
Мексилетин		24-50% [16, 17]
Соталол		50-60%
Аймалин		81,8% [19]
Амиодарон		70-90% [16, 17]
Боннекор		68,7-76% [19, 21]

Примечание: [16] — оценка в остром лекарственном тесте у пациентов с неэффективностью финоптина и обзидана.

Таблица 3

Эффективность антиаритмических препаратов и их комбинаций в профилактике пароксизмов мерцательной аритмии

Препарат	
Хинидин	48-75% [14, 16, 26]
Ритмилен	44,4% [16]
Аллапинин	53,3-77,7% [8, 16]
Этализин	77,7-79% [16]
Пропафенон	64,6-78% [26]
Пропранолол	42%
Талинолол	45% [4]
Флекаинид	60-65% [26]
Соталол	37-55% [26]
Дофетилид	33-60% [14, 26]
Амиодарон	75-90% [14, 17, 31]
Хинидин+пропранолол	57,9-81% [16, 19]
Ритмилен+пропранолол	35,7-81% [16, 19]
Аллапинин+финоптин	72% [16]
Аллапинин+пропранолол	65,2% [19]
Хинидин+финоптин	76% [16]
Амиодарон+дизопирамид	66,7-95,3% [19]
Амиодарон+пропафенон	93% [19]
Амиодарон+аллапинин	78,3% [19]
Амиодарон+этализин	62,9% [19]

мальная форма мерцания предсердий, у 2 — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 6 — частая предсердная экстрасистолия. Длительность аритмии — от 6 до 8 лет.

Диагностика проводилась на основе клинического осмотра, ЭКГ, ХМ ЭКГ.

Проводился подбор антиаритмического препарата аллапинина в дозе 75-100 мг/сут. Эффект считался положительным при условии:

- уменьшения числа экстрасистол более, чем на 75%;
- уменьшения числа парных экстрасистол более, чем на 90%;
- полного исчезновения эпизодов желудочковой тахикардии.

Для определения эффекта проводилось суточное мониторирование ЭКГ (до и на 4-5 день лечения).

Таблица 4
Частота развития побочных эффектов, требующих отмены антиаритмических препаратов

Препарат	Побочные эффекты	Проаритмический эффект
Дизопирамид	10-40% [13, 18]	1-7,7% [13]
Мексилетин	19-75% [11, 13, 17, 18]	7% [13]
Флекаинид	До 30% [18]	9-15% [16, 18]
Кордарон	5-27% [11, 17, 18]	4-7% [16, 18]
Энкаинид		5-12% [16, 18]
Этмозин		7,7-28% [18]
Верапамил		18% [18]
Хинидин	13,1-30% [16, 17, 18]	5-20% [18]
Новокаинамид		8-21% [18]
Пропафенон	8,0-24,9% [17, 18]	2-19% [13, 18]
Этализин	4-31,8% [22, 27]	7-28% [16]
Обзидан	10-16% [19]	11-16% [19]
Аллапинин	6-11,4% [11, 27]	
Соталол	8-28%	1,9-5,1%

Действие препарата считали негативным в случаях: увеличения общего числа желудочковых экстрасистол более чем в 2 раза, парных желудочковых экстрасистол — более чем в 4 раза; увеличения числа эпизодов тахикардии более чем в 10 раз; появления новых морфологических вариантов тахикардии [12, 20].

В процессе курсового лечения каждые 3-4 суток определяли по данным ЭКГ продолжительность интервала PQ и комплекса QRS, считая важнейшим показателем безопасности дозировки длительность комплекса QRS, увеличение которого свыше 50% считается недопустимым.

Клиническая эффективность аллапинина исследована нами в зависимости от вида аритмии. Желудочковая эктопическая активность диагностирована у 8 пациентов. После проведенного лечения с применением 50 мг аллапинина у 6 (75%) больных отмечено уменьшение количества ЖЭ более, чем на 50%, по сравнению с исходными данными, у 2 (50%) — снижение степени градации ЖЭ по B. Lowy, что указывает на положительный характер пробы у значительного числа пациентов.

В ходе исследования установлено, что максимальное подавление эктопической активности наблюдалось на 4-5 сутки. Оценка курсового применения препарата, проведенная через 1,5 недели, выявила статистически достоверное снижение среднего количества ЖЭ по группе с 81 ± 18 в час до 18 ± 8 в час, а среднего общего количества ЖЭ — с 2836 ± 142 до 563 ± 81 за сутки. При этом у 4 пациентов с 4-й Б градацией ЖЭ под влиянием аллапинина в одном случае ее уровень снизился до 1 градации, в 2-х случаях — до 2 градации.

Переносимость больными аллапинина в течение 2-недельного курса в целом была хорошей. Кардиальные побочные эффекты при приеме аллапинина не наблюдались. Внекардиальные побочные действия выявлены у 3 пациентов, из них у 2-х в первые дни приема препа-

рата отмечались легкое головокружение и чувство жара. Указанные явления прошли самостоятельно спустя 3-5 дней после начала лечения. Следует отметить, что повышение дозы до 100 мг/сут приводит иногда к кратковременному развитию головокружения и головной боли, а на больших дозах может наблюдаться диплопия, что требует снижения дозы до 75 мг/сут без потери эффекта. Таким образом, у большинства больных с желудочковой экстрасистолой (80%) при курсовом лечении аллапинином достигнута достаточно высокая эффективность при хорошей переносимости препарата в терапевтических дозах 75–100 мг/сут. Минимальные побочные действия не требовали отмены препарата.

Не менее важной задачей является профилактика приступов тахикардий, которая обеспечивается длительным (в большинстве случаев постоянным) приемом антиаритмических средств.

Исследование антиаритмической активности аллапинина в предупреждении развития пароксизмальных нарушений ритма проведено у 6 пациентов. Факт существования аритмий у всех больных подтвержден ранее на госпитальном этапе обследования, в ходе которого проводились электрофизиологические исследования, позволившие верифицировать нарушения ритма сердца без острых гемодинамических расстройств. Антиаритмический эффект препарата определялся отсутствием пароксизмов тахикардий в период 2-недельного курсового лечения.

Оценка результатов наблюдения позволила установить, что у всех больных с пароксизмами мерцания предсердий наблюдался купирующий эффект.

Таким образом, купирующий эффект аллапинина в предупреждении рецидивов наджелудочковых тахикардий в целом по данной группе оказался достаточно высоким (100,0%), а эффективная доза препарата составила 100 мг/сут.

Таким образом, полученные нами данные показывают высокую клиническую эффективность аллапинина у больных ИБС с различными видами аритмий, что подтверждают результаты исследований других авторов [7, 27, 28, 30]. Так, по данным литературы, у больных с прогностически благоприятными желудочковыми аритмиями в условиях непродолжительного курсового лечения данный препарат проявляет антиаритмический эффект более чем в 60% случаев, а при лечении больных с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями эффект составляет от 69% до 85%. По данным, эффективность аллапинина в подавлении желудочковой эктопической активности составила 80%, а в предупреждении пароксизмов наджелудочковых тахикардий — 100%. В табл. 2 и 3 приведены сводные литературные данные об эффективности аллапинина среди других ААП в лечении экстрасистол и пароксизмов мерцания предсердий.

В целом по группе из 24 больных антиаритмический эффект составил 83,4%. Таким образом, аллапинин

характеризуется не только достаточно высокой активностью, но и широтой диапазона действия. Необходимо также отметить, что частота развития побочных эффектов у аллапинина не превышает таковую, наблюдаемую у других антиаритмических препаратов (табл. 4).

Литература

1. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А. и др.. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина// Фармакол и токсикол. 1988;5:47–49.
2. Алекперов И.И., Малахов В.И., Попов А.Ю. и др. Влияние хинидина и аллапинина на суточный профиль частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при лечении больных с желудочковой экстрасистолией// Росс. кардиол. ж. 1998;6:30–34.
3. Асымбекова Э.У., Бунин Ю.А., Померанцев Е.В. и др. Влияние ритмилена и аллапинина на гемодинамику и сократимость миокарда у больных с нарушениями ритма сердца// Кардиология 1987;4:68–71.
4. Борисова Е.В., Антонченко И.В., Плеханов И.Г., Кандинский М.Л. // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. /Росс. кард. ж. 1999. N4 (приложение). С. 18.
5. Берестов А.Л., Устинова Е.З., Орлов А.И. и др. Оценка эффективности антиаритмической у больных инфарктом миокарда, осложненным экстрасистолической аритмией. В сб.: Диагностика и лечение ишемической болезни. М, 1984; 121–128.
6. Гасилин В.С., Дорофеева Е.В., Розова Н.К. и др. Опыт длительного применения аллапинина в поликлинической практике.// Кардиология 1990;9:30–32.
7. Голицын С.П., Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н. и др. Первый опыт применения аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями// Бюлл. ВКНЦ АМН СССР 1989;2:94–97.
8. Гостева Е.В. Оценка эффективности антиаритмической терапии у больных с экстрасистолией/ Дисс. канд. Воронеж. 1998.
9. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца: роль антиаритмических препаратов первого класса//Кардиология. — 2003. — №4. — С.42–44.
10. Кадырова. М.М., Соболев Ю.С. Соколов С.Ф. и др. Влияние нового антиаритмического препарата аллапинина на гемодинамику у больных с постоянной формой мерцательной аритмии до и после восстановления синусового ритма// Кардиология 1990;4:87–91.
11. Корнеева О.А. Лечение желудочковой экстрасистолии с учетом тяжести ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях / Дисс. канд. Москва. 1995.
12. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца // Клин. мед 1988; 10:52–55.
13. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). СПб. ИКФ “Фолиант”. 1999. 640 с.
14. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб. “Фолиант”. 1999. 176 с.
15. Мазур Н.А., Иванова Л.А., Павлова Т.С. Результаты клинического изучения нового антиаритмического препарата аллапинина // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР 1986;2:30–34.
16. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М. Оверлей. 1995. 224с.
17. Мешков А.П. Аритмии сердца: диагностика и лечение. Н.Новгород. Издательство НГМА. 1999. 134 с.
18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М. Медпрактика. 1996.
19. Олейников В.Э. Совершенствование диагностики и медикаментозной терапии пароксизмальной мерцательной аритмии, наджелудочковых тахикардий, экстрасистолии/Дисс. доктора мед. наук. Пенза. 1995.
20. Певзнер А.В., Бокалов С.А., Ефремова И.Ю. и др. Сравнительная антиаритмическая эффективность аллапинина, этацизина и боннекора у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией при использовании в качестве метода контроля холтеровского мониторирования ЭКГ// Кардиология 1995;5: 19–24.
21. Плеханов И.Г., Борисова Е.В., Антонченко И.В. и др. Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.// Вестник аритмологии. 2000. N15. С. 12.
22. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца// Кардиология 1988; 11:90–95.
23. Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голицын С.П. и др. Действие аллапинина при однократном внутривенном введении у больных с хронической желудочковой экстрасистолией // Кардиология 1988;2:46–51.
24. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.П. и др. Электрофизиологические механизмы действия аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями //Кардиология 1991;3:38–42.
25. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // Кардиология 2002; 7: 96–102.
26. Сметнев А.С., Гроссу А.А., Шевченко Н.М. Диагностика и лечение нарушений ритма. Кишинев. 1990. 325 с.
27. Устинова Е.З., Орлов А.И. Отечественный антиаритмический препарат аллапинин для неотложной терапии на догоспитальном этапе. В сб.: Неотложная кардиология. М 1983;136–142.
28. Хакимов А.Г. Меркулова И.Н., Семейкин О.В. и др. Фармакодинамика аллапинина при длительной инфузии у больных хронической ишемической болезнью сердца с частой желудочковой экстрасистолией // Кардиология 1991;11:58–62.
29. Хакимов А.Г., Меркулова И.Н. Чиквашвили И.Д. и др. Влияние внутривенного введения аллапинина на гемодинамику у больных инфарктом миокарда // Кардиология 1992;2:53–55.
30. Ходжакулиев Б.Г., Фролова Е.П., Соколов С.Ф. и др. Pharmacokinetics of new antiarrhythmic drug Allapinin in patients with congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: Suppl 3: 394.
31. Hohnloser S.H. Risk/Benefit of Post Cardioversion Antiarrhythmic Drug Therapy. Report of XXIst Congress of the European Society of cardiology. Session “Arrhythmia”. Barcelona, Spain. August 28 –Septembr 1. 1999.

Abstract

The paper reviews the currently available evidence on cardiac arrhythmia treatment, in particular, on allapinine therapy. The original data on allapinine effectiveness, obtained in 24 patients with different variants of cardiac arrhythmias, are presented.

Key words: Atrial fibrillation, ventricular extrasystolia, allapinine, lappaconitine.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: a.mrochek@mail.ru

Поступила 27/09 — 2010

[Мрочек А.Г. (*контактное лицо) — академик НАН РБ, д.м.н., проф., директор Республиканского научно-практического центра “Кардиология”, Губарь Е.Н. — врач I категории, зав. кард. отд. ГУ “Республиканский клинический центр” УДПр РБ].



АСПИРИН КАРДИО®
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

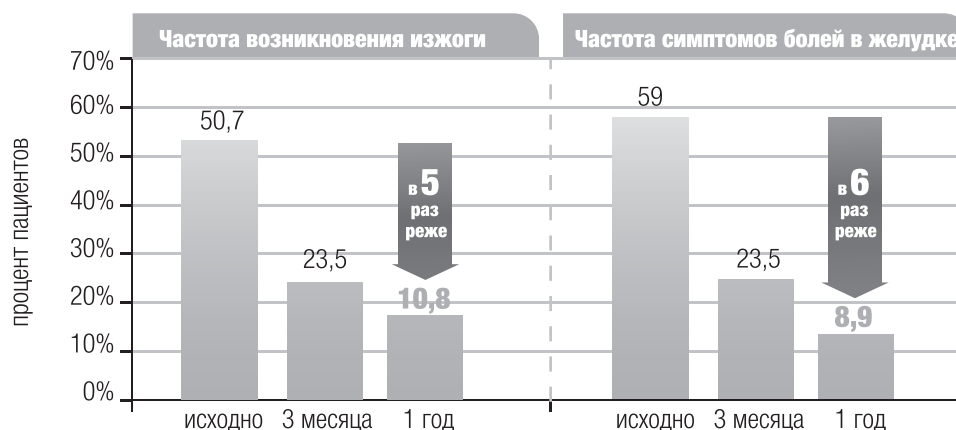


ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴



АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. 2. Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. 3. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. 4. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.

