



**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.**  
**Белусов Ю.Б.**  
**Бритов А.Н.**  
**Гуревич М.А.**  
**Задюченко В.С.**  
**Оганов Р.Г.**  
**Орлов В.А.**  
**Потешкина Н.Г.**  
**Тюлькина Е.Е.**  
**Чазова И.Е.**  
**Шевченко Н.М.**  
**Школьникова 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)  
Ревшвили А.Ш. (Москва)  
Симоненко В.Б. (Москва)  
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)  
Скибицкий В.В. (Краснодар)  
Туев А.В. (Пермь)  
Хрусталева О.А. (Ярославль)  
Шугушев Х.Х. (Нальчик)  
Ушаков В.Ю. (Саратов)  
Adamian K.G. (Армения)  
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)  
Eugenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)  
V. Gabinsky (Атланта, США)  
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)  
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)  
Тихомир Даскалов (София, Болгария)  
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)  
Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

# Научно-практический медицинский журнал

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 6 (86)**

**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, эл. почта: cardio03@list.ru

**Адрес редакции:** 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-72-84, 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](http://www.elibrary.ru)

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

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

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

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

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.  
Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца  
Установочный тираж — 7 000 экз.

© Российский кардиологический журнал

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- 4** *Тувев А.В., Китаева Е.А., Хлынова О.В.*  
Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями
- 8** *Снигур Е.Л., Стаценко М.Е., Волчанский Е.И., Жидких А.Н.*  
Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления и артериального тонуса у молодых людей с высоким нормальным артериальным давлением
- 11** *Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.*  
Объёмный кровоток в магистральных артериях при различных уровнях артериального давления у больных артериальной гипертензией пожилого возраста
- 16** *Иванов А.П., Эльгардт И.А., Аня О.К., Дедов Д.В.*  
Риск развития фибрилляции предсердий у амбулаторных больных с кардиостимуляторами, имплантированными в связи с атриовентрикулярными блокадами
- 19** *Федулаев Ю.Н., Федосеева О.С., Хайретдинова Г.А., Рейнер О.В.*  
Тахизависимая дисперсия интервала QT и нарушения внутрижелудочковой проводимости: клинико-инструментальные параллели
- 23** *Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Кадиева И.А., Муталипов Х.М.*  
Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в контроле эффективности лечения пациентов в постинфарктном периоде

**ORIGINAL ARTICLES**

- 4** *Tuev A.V., Kitaeva A.E., Khlynova O.V.*  
Circadian blood pressure profile in patients with essential arterial hypertension and acid-peptic disease
- 8** *Snigur E.L., Statsenko M.E., Volchansky E.I., Zhidkikh A.N.*  
Circadian blood pressure monitoring and arterial tone features in young people with high normal blood pressure
- 11** *Efremushkin G.G., Filippova T.V., Denisova E.A.*  
Blood flow volume in major arteries and blood pressure levels among older patients with arterial hypertension
- 16** *Ivanov A.P., Elgardt I.A., Anya O.K., Dedov D.V.*  
Atrial fibrillation risk in out-patients with cardiac pacemakers, implanted due to atrioventricular block
- 19** *Fedulaev Yu.N., Fedoseeva O.S., Khayretdinova G.A., Reyner O.V.*  
Tachy-dependent dispersion of QT interval and intraventricular conductivity disturbances: clinico-instrumental parallels
- 23** *Islamova U.A., Gafurova R.M., Abdullaev A.A., Kadieva I.A., Mutalipov Kh.M.*  
Holter ECG monitoring and treatment effectiveness control in patients after myocardial infarction

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

- 28** *Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е.*  
Новые возможности Мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом
- 34** *Искендеров Б.Г., Гриднева Е.В., Сисина О.Н., Бурмистрова Л.Ф., Саушкина С.В.*  
Сравнительная оценка эффективности комбинаций диуретика с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией

**CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**

- 28** *Statsenko M.E., Evtereva E.D., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Sporova O.E.*  
New potential of mexicor in the treatment of chronic heart failure among patients with metabolic syndrome
- 34** *Iskenderov B.G., Gridneva E.V., Sisina O.N., Burmistrova L.F., Saushkina S.V.*  
Comparative effectiveness of the combinations of diuretics and dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in patients with arterial hypertension

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](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>40</b> <i>Шугушев Х.Х., Гурижеева М.В., Василенко В.М.</i><br/>Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии</p> <p><b>45</b> <i>Р. Ромито и соавт.</i><br/>Сравнительные эффекты лерканидипина, фелодипина и нифедипина ГИТС на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: исследование Lercanidipine in Adults (LEAD)</p> <p><b>51</b> <i>Рафальский В.В., Лосенкова С.О., Крикова А.В., Максименкова К.И., Багликов А.Н.</i><br/>Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту “растворение”</p> <p><b>56</b> <i>Ишмурзин Г.П., Подольская А.А., Бондарев А.В.</i><br/>Тромболитическая терапия у больных инфарктом миокарда</p> | <p><b>40</b> <i>Shugushev Kh.Kh., Gurizheva M.V., Vasilenko V.M.</i><br/>Supraventricular arrhythmias and high-definition ECG in patients with chronic obstructive pulmonary disease, receiving broncholytic therapy</p> <p><b>45</b> <i>R.Romito et al.</i><br/>Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study</p> <p><b>51</b> <i>Rafalsky V.V., Losenkova S.O., Krikova A.V., Maksimenkova K.I., Baglikov A.N.</i><br/>Comparison of enteric-coated aspirin tablets by different producers: dissolution test results</p> <p><b>56</b> <i>Ishmurzin G.P., Podolskaya A.A., Bondarev A.V.</i><br/>Thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction</p> |
|--|---|

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

#### CLINICAL CASES

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>61</b> <i>Ахметзянова Э.Х., Гайнитдинова В.В., Габдрахимова З.Г., Гареева Г.И.</i><br/>Легочная артериальная гипертензия и заболевания печени</p> | <p><b>61</b> <i>Akhmetzyanova E.Kh., Gaynitdinova V.V., Gabdrakhimova Z.G., Gareeva G.I.</i><br/>Pulmonary arterial hypertension and liver disease</p> |
|---|--|

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТ

#### EPIDEMIOLOGI AND EXPERIMENT

- |  |  |
|--|--|
| <p><b>64</b> <i>Ю. Ямори и соавт.</i><br/>Таурин в норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований</p> | <p><b>64</b> <i>Y. Yamori et al.</i><br/>Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies</p> |
|--|--|

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### LITERATURE REVIEWS

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>76</b> <i>Шогенов З.С., Ахмедилова К.А., Табаксоева Д.А., Агиров М.М., Калинина Е.В., Хитров А.Н., Черепяхина Н.Е., Сучков С.В., Потешкина Н.Г.</i><br/>Особенности иммунопатогенеза и хронизации миокардита как фундамент для разработки клинического протокола иммунодиагностики и иммуногеномониторинга</p> <p><b>88</b> <i>Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И.</i><br/>Адипокины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний</p> <p><b>94</b> <i>К. Феррарио</i><br/>Влияние блокады ангиотензиновых рецепторов на функцию эндотелия: фокус на олмесартан медоксомил</p> <p><b>107</b> <i>Мамедов М.Н.</i><br/>Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов</p> <p><b>112</b> Перечень материалов, опубликованных в РКЖ в 2010 году</p> | <p><b>76</b> <i>Shogenov Z.S., Akhmedilova K.A., Tabaksoeva D.A., Agirov M.M., Kalinina E.V., Khitrov A.N., Cherepakhina N.E., Suchkov S.V., Poteshkina N.G.</i><br/>Myocarditis immune pathogenesis and chronization features, as a base for clinical protocol of immunogenetic diagnostics and immuno-genetic monitoring of myocarditis</p> <p><b>88</b> <i>Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Kozarenko A.A., Boxler M.I.</i><br/>Adipokines as modifiable risk factors of cardiovascular disease</p> <p><b>94</b> <i>C. Ferrario</i><br/>Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil</p> <p><b>107</b> <i>Mamedov M.N.</i><br/>Indapamide potential at various stages of cardiovascular continuum and in specific clinical groups</p> <p><b>112</b> Articles published in 2010</p> |
|--|---|

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Тувев А.В., Китаева Е.А.\*, Хлынова О.В.

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 1, Пермь

## Резюме

Согласно ряду данных, у пациентов терапевтического профиля обнаруживается сочетание кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) с артериальной гипертензией (АГ). Особенности такого сочетания остаются малоизученными. Целью настоящей работы явилась оценка суточного профиля артериального давления (АД) у пациентов с АГ, ассоциированной с КЗЗ. Обследовано 42 пациента мужского пола, страдающих АГ в сочетании с КЗЗ в возрасте от 20 до 57 лет. Группу сравнения составили 24 пациента с изолированно протекающей АГ. Всем пациентам проводилось мониторирование АД при помощи аппарата “Кардиотехника-04-АД”. Для верификации диагноза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия. Установлено, что пациенты, страдающие изолированно протекающей АГ, характеризуются наличием достоверно более высокой гипертонической нагрузки по сравнению с пациентами с сочетанием АГ и КЗЗ, что выражается в значительно более высоких показателях средних величин АД, гипертонивных индексов нагрузки давлением. Данные особенности суточного профиля АД свидетельствуют о более “тяжелом” течении артериальной гипертензии у этой категории больных и могут быть предиктором больших осложнений по сравнению с группой сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, кислотозависимые заболевания, ассоциации, суточный профиль артериального давления, осложнения.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире, что обусловлено большой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Распространенность АГ в странах Европы достигает 25% [7]. Распространенность АГ среди населения Российской Федерации за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5% [5]. Именно поэтому, в связи с эпидемическими масштабами распространения, АГ является одним из самых изучаемых заболеваний и предметом поиска новых диагностических, лечебных и профилактических программ.

Широкая распространенность кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) органов пищеварения среди населения также является актуальной темой для науки и практического здравоохранения. В последнее время не только кардиоваскулярная патология отнесена к числу так называемых болезней цивилизации (“болезней адаптации”), но к ним причисляют и такие заболевания как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и язвенная болезнь (ЯБ).

В настоящее время возникло понимание того, что проблема сочетания болезней является одной из самых сложных, с которой сталкиваются врачи [6]. У пациентов терапевтического профиля достаточно часто – по различным данным, от 11,6% до 50% и более – обнаруживается сочетание КЗЗ с АГ [2].

Однако, несмотря на большое значение АГ и КЗЗ и их достаточно частое совместное течение, особенности такого сочетания остаются малоизученными. Нужно отметить, что в большинстве работ, как правило, рассматриваются отдельные аспекты проблемы. Исследований же по комплексному изучению коморбидности КЗЗ и АГ, возможностей подбора эффективной и безопасной антигипертензивной терапии во взаимосвязи с особенностями течения АГ при КЗЗ, и оценкой риска развития сердечно-сосудистых осложнений в доступной литературе не встречается. У этой категории больных противоречивы и неоднозначны данные о характере особенности вегетативной регуляции сосудистого тонуса; нет единого мнения об особенностях суточного профиля артериального давления (АД) и центральной гемодинамики.

Целью настоящего исследования явилось изучение хронобиологических особенностей суточного профиля АД у пациентов с АГ в сочетании с КЗЗ.

## Материал и методы

В исследование было включено 42 пациента мужского пола (средний возраст –  $35,7 \pm 12,9$  лет), страдающих АГ в сочетании с КЗЗ. У 22 из них было отмечено ассоциированное течение АГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), у 20 – ГЭРБ и АГ. Группу сравнения составили 24 пациента с изолированно протекающей АГ. Все обследуемые были сопостави-

Таблица 1

Средние величины АД при СМАД у пациентов с изолированно протекающей ЭАГ и при сочетании с КЗЗ

Показатели АД, мм рт.ст.	ЭАГ (n=24)	ЭАГ+ЯБ (n=22)	ЭАГ+ГЭРБ (n=20)
САД <sup>бодр</sup>	142±15,04*	135,27±7,74*	138,45±8,64
ДАД <sup>бодр</sup>	89,41±12,47**^	81±6,48**	81,7±7,95^
Среднее АД <sup>бодр</sup>	107,16±12,97**^	97,6±3,78**	100,5±7,4^
ДАД мин. <sup>бодр</sup>	66,79±13,36**^^	58,27±6**	56,45±6,24^^
Мин. среднее АД <sup>бодр</sup>	86,95±12,86**^^	78±4,72**	77,35±10,75^^
Макс. среднее АД <sup>бодр</sup>	126,04±15,32*	118,54±10,94*	120,35±7,52
САД <sup>сон</sup>	126,04±16,6	115,81±10,17	116,55±12,93
ДАД <sup>сон</sup>	75,75±21,21^	65±12	62,35±12,71^
Среднее АД <sup>сон</sup>	86,5±10,13	81,4±11,1	80,45±12,26
ДАД макс. <sup>сон</sup>	88,12±16,97^	81,45±16,78	76,4±13,78^

**Примечание:** ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия; ЯБ – язвенная болезнь; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ^, \* - различия статистически значимы, p<0,05; ^^, \*\* – различия статистически значимы, p<0,01.

мы по полу, возрасту, ИМТ, стажу АГ, а также основным факторам риска изучаемых заболеваний. В исследование не включались больные с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, выраженной сердечной недостаточностью (III – IV ФК по NYHA), нарушениями ритма сердца. Все исследования проводились до назначения пациентам медикаментозной терапии, либо на фоне отмены ранее назначенной медикаментозной терапии АГ не менее чем за 72 часа.

Клиническое обследование больных включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб гастроэнтерологического и кардиологического характера, а также сведений, указывающих на факторы риска развития ГЭРБ, ЯБ и АГ. Для верификации КЗЗ проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия с оценкой состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Диагноз эссенциальной АГ верифицировался при клиническом обследовании и исключении вторичных форм АГ по общепринятой схеме [4].

Мониторирование АД проводилось с использованием системы “Кардиотехника 004 – АД1”, Инкарт, Санкт-Петербург, Россия, с регистрацией АД каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью. Запись и обработка сигнала осуществлялись в соответствии с общепринятыми требованиями. Регистрация АД производилась двумя методами – осциллометрическим и аускультативным (по Короткову) с интервалом 15 минут днём и 30 минут во время сна. Анализировались средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), вариабельность САД и ДАД (В САД, В ДАД), индексы времени (ИВ) САД и ДАД в целом за сутки, день, ночь, скорость утреннего повышения САД и ДАД. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Intel Pentium Core2 DUO с использованием программы

STATISTICA 6.0. Нулевая гипотеза отвергалась при значении уровня статистической значимости p<0,05.

**Результаты**

При проведении суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у всех пациентов групп АГ и АГ+КЗЗ выявлены изменения показателей, характеризующих наличие артериальной гипертензии. Нами установлено, что средние значения САД и ДАД в дневные часы были достоверно выше в группе пациентов с изолированно протекающей эссенциальной АГ (ЭАГ) в сравнении с группой пациентов, имеющих сочетанное течение АГ и ЯБ (142,8±15,4 мм рт.ст. против 135,27 ± 7,74 мм рт.ст. (p=0,01), и 89,41±12,47 мм рт.ст. против 81,0±6,48 мм рт.ст. соответственно (p=0,008). Значения среднего АД, максимального и минимального среднего АД, минимального ДАД в период бодрствования также были достоверно выше в группе изолированного течения ЭАГ (p < 0,05) как в сравнении с группой пациентов, имеющих сочетание АГ и ЯБ ДПК, так и при сочетании АГ и ГЭРБ (табл.1). Вместе с тем средние значения ДАД и максимального ДАД в период сна были достоверно выше в группе пациентов с изолированно протекающей ЭАГ только в сравнении с пациентами, имеющими сочетание ГЭРБ и АГ (табл. 2). Статистически значимых различий в характеристиках показателей САД и ДАД в ночные часы у пациентов с изолированно протекающей ЭАГ и у пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК выявлено не было. Корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции (r<sub>s</sub>) Спирмена в группе сочетанного течения АГ и ЯБ ДПК показал обратную взаимосвязь между ночным САД (r=-0,86, p=0,001), ночным ДАД (r=-0,86, p=0,001) и наличием язвенного дефекта ДПК, ночным ДАД и сезонным обострением язвенной болезни (r=-0,61, p=0,018). Прямая взаимосвязь

Таблица 2

**Индексы нагрузки давлением у больных изолированной эссенциальной артериальной гипертензией и при сочетании с кислотозависимыми заболеваниями**

Показатели	ЭАГ (n=24)	ЭАГ+ЯБ (n=22)	ЭАГ+ГЭРБ (n=20)
ИВ САД <sup>24</sup> , %	57,54±22,33**	31,3±14,02**	47,43±29,69
ИВ ДАД <sup>24</sup> , %	37,45±28,11**^	16,11±13,43**	20,56±21,9^
ИВ САД <sup>бодр</sup> , %	55,99±26,23**	28,75±16,64**&	49,84±28,13&
ИВ ДАД <sup>бодр</sup> , %	43,42±30,19**^	17,61±15,73**	25,35±25,7^
ИП САД <sup>24</sup>	174,85±240,98 *	63,76±39,36*	566,12±2058,46
ИП ДАД <sup>24</sup>	102,58±162,52*^	74,34±169,64*	679,43±2814,68^
ИП САД <sup>бодр</sup>	150,2±240,98	36,46±34,04&	392±1424,7&&
ИП ДАД <sup>бодр</sup>	83,1±131,95*	68,68±170,64*	632,24±2617,65

**Примечание:** АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИИ – индекс измерений; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади; ^, \*, & – различия статистически значимы, p<0,05; ^, \*\* – различия статистически значимы, p<0,01.

установлена между уровнем ночного ДАД и длительностью ЯБ (r=0,67, p=0,008).

Многочисленные исследования показывают, что длительность повышения АД в течение суток является важным фактором риска сердечно – сосудистых осложнений [8]. Учитывая это, нами были проанализированы группы величин, позволяющих оценить количественно время повышенного давления за сутки – показатели “нагрузки давлением”. При анализе индексов времени, измерений и площади было установлено, что показатели нагрузки систолическим и диастолическим давлением в течение суток и периода бодрствования были статистически значимо выше в группе изолированной ЭАГ (табл.2). При этом для пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК значения индекса измерений и индекса времени САД в период бодрствования были достоверно ниже в сравнении с пациентами, имеющими сочетание ГЭРБ и АГ. Корреляционный анализ в группе сочетанного течения ГЭРБ и АГ показал обратную корреляционную взаимосвязь между индексом измерений ДАД (r= – 0,56, p=0,037), индексом времени ДАД (r= – 0,66, p=0,008), индексом площади ДАД (r= – 0,56, p=0,037) и эндоскопически выявленным эзофагитом.

Как известно, в зависимости от степени изменения давления ночью выделяют разные типы его суточного профиля. Установлено, что суточный профиль “Dipper” по САД при ассоциированном течении ГЭРБ и ЭАГ встречался достоверно чаще (p=0,01), чем у пациентов, страдающих изолированной АГ. Примечательно, что при сочетанной патологии пациентов “Nightpeakers” не выявлено.

Результаты клинических исследований показывают, что вариабельность АД (VarAD) у больных ЭАГ выше по сравнению со здоровыми лицами и зависит от степени повышения АД. Нами установлено, что VarСАД и Var среднего АД в ночные часы достоверно ниже в группе сочетанного течения АГ и ГЭРБ (8,67±3,67 мм рт.ст. против 10,52 ± 2,9 мм рт.ст. (p=0,02),

и 6,7±2,48 мм рт.ст. против 8,59±3,23 мм рт.ст. соответственно (p=0,04). Выявлена прямая взаимосвязь между вариабельностью среднего АД и диастолического АД в ночные часы (r=0,8, p=0,002) и длительностью ГЭРБ в группе сочетанного течения ГЭРБ и АГ.

Статистически значимых различий в характеристиках утренней динамики АД у пациентов с изолированно протекающей ЭАГ и пациентов с сочетанной патологией выявлено не было. Тем не менее, установлена отрицательная обратная связь между утренним подъемом САД (r = – 0,63; p = 0,01), скоростью подъема ДАД (r = – 0,71; p = 0,004) и длительностью ЯБ ДПК.

**Обсуждение**

В ходе настоящего исследования установлено, при сравнении показателей, характеризующих суточный профиль АД у пациентов с изолированно протекающей ЭАГ и ЭАГ в сочетании с КЗЗ, имеется ряд особенностей. Так, пациенты, страдающие изолированно протекающей ЭАГ, характеризуются наличием достоверной более высокой гипертонической нагрузки по сравнению с пациентами, страдающими сочетанием ЭАГ и КЗЗ, что выражается в значительно более высоких показателях средних величин АД, ИИ АД, ИВ АД и ИП АД в течение периодов мониторинга как для САД, так и для ДАД. В большом количестве исследований с использованием метода СМАД установлена тесная позитивная связь между степенью органных изменений и уровнем средних значений АД [3]. Среди доказанных корреляционных взаимосвязей среднесуточного АД такие как масса миокарда левого желудочка, нарушение функции левого желудочка, микро- и макропротеинурия, церебральные осложнения, тяжесть ретинопатии [1]. Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о более “тяжелом” течении артериальной гипертензии у данной категории больных и с изолированно протекающей АГ и могут быть предикторами больших осложнений по сравнению с группой сочетанной патологии.

Известно, что нарушение суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время ассоциируется с более частым развитием и выраженностью гипертрофии левого желудочка, структурными изменениями сосудов, нарушенной диастолической функцией левого желудочка [1]. В нашем исследовании статистически значимое увеличение частоты встречаемости суточного профиля Dipper по САД при ассоциированном течении ГЭРБ и ЭАГ ( $p=0,01$ ) и отсутствии пациентов группы Nightpeakers в группе сочетанного течения АГ и КЗЗ также говорит о возможно более благоприятном течении ассоциированных заболеваний.

В ходе нашего исследования в группе пациентов с сочетанным течением АГ и ЯБ ДПК выявлена достоверная корреляция показателей суточного профиля АД с длительностью ЯБ, сезонным обострением заболевания и собственно наличием язвенного дефекта. Установлены также значимые корреляционные взаимосвязи в группе пациентов, страдающих сочетанием ГЭРБ и АГ, с длительностью ГЭРБ и эндоскопическими стадиями эзофагита. На осно-

вании этих данных допустимо предположить, что особенности течения АГ при её сочетании с КЗЗ могут зависеть от клинико-эндоскопических вариантов заболеваний, что, в свою очередь, может отражаться на прогнозе заболевания и формировании типов ремоделирования миокарда левого желудочка.

### Выводы

1. Хронобиологический профиль АД при синтропии АГ и КЗЗ имеет свои отличительные черты.

2. Показатели нагрузки давлением в течение периодов мониторинга были статистически значимо выше в группе изолированной ЭАГ, что свидетельствует о более “тяжелом” течении артериальной гипертензии у этой категории больных и может быть предиктором больших осложнений по сравнению с группой сочетанной патологии.

3. У пациентов с ассоциированным течением АГ и КЗЗ выявлены взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и клинико-эндоскопическими вариантами заболеваний, что будет влиять на прогноз и течение обеих нозологических форм.

### Литература

1. Зелвеян П.А., Буниятян М.С., Ощепкова Е.В. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиология 2002; 10: 55-61.
2. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клини. Мед. 2000; 1: 56-68.
3. Мазур Е.С., Гнедов Д.А., Богданова Е.К. Использование суточного мониторинга артериального давления для оценки тяжести артериальной гипертензии // Кардиология. 1999; 5: 24-27.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // КВТиП. 2004;4:90-8.
5. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония. Распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ 2006; 4: 45-50.
6. Эльштейн Н.В. Медицина на пороге нового столетия: иллюзии и реалии // Тер. архив 2001; 1: 65-67.
7. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. 2007; 25: 1005 – 87.
8. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study // Am. J. Hypertens. 1997; 10: 1201-7.

### Abstract

*Until the present moment, the combination of arterial hypertension (AH) and acid-peptic disease (APD) has been understudied.*

The aim of this study was to assess the circadian profile of blood pressure (BP) in patients with AH and APD. In total, the study included 42 men, aged 20-57 years, with a combination of AH and APD. The comparison group included 24 patients with isolated AH. All participants underwent BP monitoring (Kardiotekhnika-04-AD device). The diagnoses of duodenal ulcer (DU) and gastro-oesophageal reflux disease (GERD) were verified with fibrogastroduodenoscopy. The patients with isolated AH had significantly greater hypertensive load (higher mean BP levels and BP load indices), compared to the individuals with AH and APD. These results point to more severe clinical course of AH and higher complication risk in the former group, compared to the patients with a combination of AH and APD.

**Key words:** Essential arterial hypertension, acid-peptic disease, associations, circadian blood pressure profile, complications.

Поступила 29/04 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: KitaevaEA@alfastrah.ru  
Факс: +7(342)2154545

[Туев А.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Китаева Е.А. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры, Хлынова О.В. – д.м.н., профессор кафедры].

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНУСА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Снигур Е.Л., Стаценко М.Е.\*, Волчанский Е.И., Жидких А.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

### Резюме

Обследовано 40 пациентов в возрасте 19–28 лет, имеющих показатели артериального давления в пределах высокого нормального (ВНАД) по классификации ВНОК (2008). У больных изучались параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) – средние значения артериального давления в течение суток, индекс времени, суточный индекс, величину и скорость утреннего подъема, вариабельность АД, величину артериолярного тонуса. Определяли взаимосвязь параметров СМАД и артериолярного тонуса у молодых лиц с ВНАД. Показано, что у более половины молодых лиц с ВНАД имелся повышенный сосудистый тонус, отмечалось достоверное увеличение индекса времени, вариабельности АД, скорости утреннего подъема и повышенное количество “нондипперов”. У молодых лиц с ВНАД при нормальных и сниженных значениях артериолярного тонуса отмечаются достоверно более низкие значения индекса времени, вариабельности АД, скорости утреннего подъема и средних показателей АД за сутки. Результаты исследования свидетельствуют о различном патогенезе повышенного АД у пациентов молодого возраста с ВНАД: в группе с высоким сосудистым тонусом повышение АД обусловлено вазоконстрикцией, а в группе с нормальными и сниженными значениями артериолярного тонуса полученные данные могут быть интерпретированы как нарушение вегетативной регуляции в виде вегетососудистой дистонии.

**Ключевые слова:** высокое нормальное артериальное давление, молодой возраст, патогенетические различия, вазоконстрикция, вегетососудистая дистония.

Высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) ассоциируется с развитием повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)[5]. В литературе оспаривается термин “повышенное нормальное артериальное давление”, и некоторыми авторами предлагается замена его на более привычный – “пограничная артериальная гипертензия”[9]. В американских рекомендациях JNS-7 2003 года уровень артериального давления (АД) 120-139/80-89 мм рт.ст. рассматривается как предгипертензия [10]. Во Фрамингемском исследовании было показано, что, начиная с уровня 115/75 мм рт.ст. повышение АД на каждые 20/10 мм рт.ст. увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза [11]. Отечественные кардиологи Лямина Н.П. и Долотовская П.В. считают, что “у лиц мужского пола с ВНАД вегетативная дисфункция, сочетающаяся с повышенной вариабельностью АД и его избыточным ночным снижением могут рассматриваться как совокупность предикторов раннего развития ССЗ”[5]. Некоторые авторы указывают на то, что в молодом возрасте АД 130-139/85-89 мм рт.ст. следует признать не “повышенным нормальным”, а “реально повышенным” [4].

Известно, что в становлении и развитии АГ большую роль играет состояние сосудистого звена. В последнее время состояние сосудистой стенки исследуется с помощью измерения скорости пульсовой волны (СПВ) методом дуплексного ультразвукового сканирования, с изучением свойств сосудов

на уровне артерий крупного и среднего калибра [6]. Однако известным является факт, что АД формируется на 90% на уровне микроциркуляторного русла [7]. Еще в 1950 г. Г.Ф.Ланг считал, что “основным патогенетическим звеном в проявлении и формировании гипертонической болезни является усиление тонического сокращения артериол и связанная с ним склонность артериол к спазмам” [3]. Согласно проведенным исследованиям, установлено существенное повышение артериолярной вазоконстрикции у больных с АГ 1-2 стадии [1]. В литературе нам не встретилось работ, посвященных комплексному изучению параметров суточного мониторинга АД (СМАД) и их взаимосвязи с артериолярным тонусом (АТ) у молодых лиц с ВНАД, что и является целью нашего исследования.

### Материал и методы

В исследовании принимало участие 40 человек молодого возраста (24 мужчин и 16 женщин; средний возраст обследуемых составил  $24,3 \pm 1,8$  года). Критериями включения были величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в пределах 130-139 мм рт.ст. для САД и 85-89 мм рт.ст. для ДАД. При проведении СМАД использовались интервалы измерения каждые 15 минут днем и 30 минут ночью.

При анализе показателей СМАД оценивались: среднее САД/ДАД днем и ночью; вариабельность САД/ДАД (Var САД/ДАД) днем и ночью; индекс вре-

Таблица 1

**Показатели СМАД у молодых лиц с высоким нормальным артериальным давлением при различных значениях артериолярного тонуса**

Показатели СМАД	I группа (n=23) АТ=2681,1 ед.	II группа (n=17) АТ=1050,1 ед.
ИВ САД день%	21	23
ИВ САД ночь%	39,7	28*
ИВ ДАД день%	24	25,8
ИВ ДАД ночь%	20,5	21,8
Вар САД день мм рт.ст	17,4±0,6	14,4±1,2*
Вар САД ночь мм рт.ст	11,8	12,2
Вар ДАД день мм рт.ст	13,7	12,7
ВУП ДАД мм рт.ст	47,6±4,0	44,7±4,1*
СУПСАД мм рт.ст/ч	28±3,7	22,7±3,4*
СУПДАД мм рт.ст/ч	28,8±4,48	18,7±1,6*
САД день мм рт.ст.	134,6±2,2	130,8±2,3*
ДАД день мм рт.ст.	76,1±1,8	73,8±1,6*
САД ночь мм рт.ст.	124,4±2,0	118,8±2,1*
ДАД ночь мм рт.ст.	64,3±1,6	65±1,4

*Примечание:* \*различия достоверны при  $p < 0,05$ .

мени (ИВ) САД и ДАД в дневные и ночные часы; суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД. За нормальные показатели вариабельности АД были приняты следующие значения: для САД день – 15,5 мм рт.ст., ночь – 14,8 мм рт.ст.; для ДАД – за сутки – 12,3 мм рт.ст, день – 13,3 мм рт.ст., ночь – 11,3 мм рт.ст. ИВ АД у здоровых лиц не должен превышать 10-25%; ВУП САД/ДАД в норме составляет 56/36 мм рт.ст.; СУП САД/ДАД в норме – 10/6 мм рт.ст./ч.

Исследование артериолярного тонуса (АТ) проводили методом реовазографии с расчетом показателей по оригинальной методике [2]. По результатам анализа показателей АТ мы выделили 2 группы пациентов: I группу составили 23 человека (14 мужчин и 9 женщин – 57,5%) с повышенным АТ до 2681,1±173,5 единиц (при норме 1450,0±100,0 для мужчин и 1275,0±100,0 для женщин); II группу составили 17 человек (10 мужчин и 7 женщин – 42,5%) со сниженными или нормальными значениями АТ – в среднем до 1050,1±90,3 единиц. При статистической обработке полученных данных использовалась ранговая корреляция по Спирмену и критерий достоверности Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Основные показатели СМАД у молодых лиц с ВНАД представлены в табл.1.

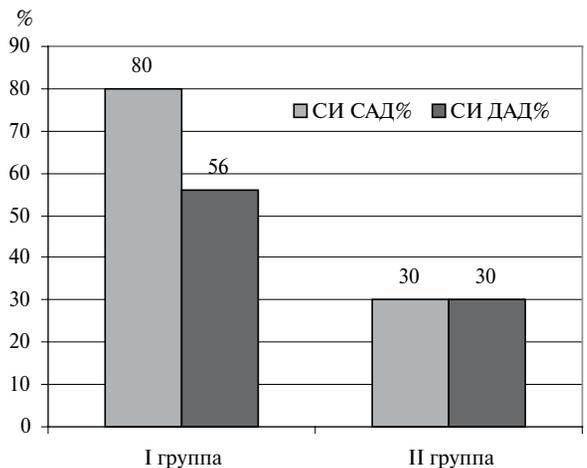
Нами было установлено, что по сравнению с нормальными значениями ИВ САД ночью был повышен в I группе на 58%; во II группе – на 12% (при  $p < 0,05$ ); средние показатели вариабельности САД в дневные часы в I группе были выше нормы на 12%; во II группе соответствовали норме (различия между группами

Таблица 2

**Корреляционная связь между параметрами СМАД и показателями АТ у молодых с ВНАД**

Показатели СМАД	I группа (n=23) (АТ>1450 единиц)	II группа (n=17) (АТ<1450 единиц)
ИВ САД день %	0,45*	0,33*
ИВ САД ночь %	0,32*	0,3*
ИВ ДАД день %	0,7*	0,15
ИВ ДАД ночь %	0,72*	0,42*
Вар САД день мм рт.ст	0,28	0,23
Вар САД ночь мм рт.ст	0,34*	0,29
Вар ДАД день мм рт.ст	0,45*	0,38*
ВУП ДАД мм рт.ст	0,76*	0,47*
СУПСАД мм рт.ст/ч	0,48*	0,33*
СУПДАД мм рт.ст/ч	0,68*	0,52*
СИ САД %	-0,44*	-0,35*
СИ ДАД %	-0,46*	-0,38*

*Примечание:* \*различия достоверны при  $p < 0,05$ .



*Рис.* Встречаемость «нон-дипперов» у молодых людей с ВНАД при различных значениях АТ.

достоверны при  $p < 0,05$ ). Значение ВУП ДАД были также повышены в I группе на 32% от должных показателей; во II группе – на 24% от нормы (различия достоверны при  $p < 0,05$ ); СУП САД/ДАД были значительно повышены в обеих группах более чем на 100% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, отмечается увеличение индекса времени САД ночью и средних величин АД в течение суток в обеих группах. Наиболее выраженные достоверные увеличения параметров СМАД наблюдаются у пациентов с повышенным АТ.

Показатели суточного индекса у молодых лиц с ВНАД представлены на рисунке.

В I группе пациентов с ВНАД количество «нон-дипперов» по САД/ДАД составило 80/56% от общего числа пациентов; во II группе молодых лиц количество «нон-дипперов» составило для САД/ДАД 30/30% от общего числа больных (различия достоверны при  $p < 0,05$ ).

Нарушение ночного снижения АД (“нондиппер”) в литературе расценивается как результат недостаточного расслабления сосудистого тонуса [8], в нашем исследовании выявлено достоверно большее количество “нондипперов” в группе пациентов с повышенным АД.

Результаты корреляционного анализа между параметрами СМАД и АД в обеих группах молодых с ВНАД приведены в табл. 2. Нами было выявлена сильная и средняя достоверная ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь между параметрами СМАД (индексы нагрузки, вариабельность АД, СУП АД, СИ) в I группе молодых с высоким АД. Во II группе отмечалась слабая и средняя связь ( $p < 0,05$ ) между АД и параметрами СМАД.

Таким образом, у молодых лиц с повышенным АД выявлена более плотная корреляция показателей сосудистого тонуса с параметрами СМАД (ИВ ДАД, вариабельностью САД, СУП АД и СИ), тогда как во II группе – со сниженным АД – сила связи была менее выраженной или недостоверной.

### Выводы

1. У 57,5% обследованных молодых лиц с ВНАД выявлен повышенный сосудистый тонус, досто-

верные повышения уровней ИВ, вариабельности АД, скорости утреннего подъема и снижение СИ, что свидетельствует о повышенной констрикции сосудов и является причиной повышения АД у этих пациентов. Выявленную высокую и среднюю корреляционную связь показателей тонуса артериол с индексом времени, утренним подъемом и суточным индексом у молодых с высоким сосудистым тонусом возможно расценивать как высокий риск развития гипертонической болезни.

2. У 42,5% обследованных молодых лиц с ВНАД имелся нормальный или сниженный сосудистый тонус, достоверно более низкие значения ИВ, вариабельности АД, скорости утреннего подъема и средних показателей АД за сутки по сравнению с пациентами с повышенным артериальным тонусом. Корреляционная связь между показателями СМАД и сосудистым тонусом была менее выраженной. Эти данные свидетельствуют о различных патогенетических механизмах повышения АД, не связанных с гипертонусом артериол и могут быть интерпретированы как нарушение вегетативной регуляции в виде вегетососудистой дистонии.

### Литература

1. Волчанский Е.И., Стаценко М.Е., Снигур Е.Л. Возможности импедансометрии в оценке эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией // Пермский медицинский журнал 2008;1:49-54.
2. Волчанский Е.И. Способ измерения артериального тонуса: А.с. № 1163842 (СССР) / Е.И. Волчанский // Бюлл. изобретений и открытий. – 1985. – № 23-24.
3. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М: Мед гиз; 1950; с.7-8.
4. Люсов В.А., Харченко В.И., Мишнев О.Д. Целесообразность модификации классификаций артериальной гипертензии по уровням АД на основе научно-обоснованных данных // Российский кардиологический журнал 2007;6:6-21.
5. Лямина Н.П., Дологовская П.В. Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста – болезнь или фактор риска? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(6):16-21
6. Лямина Н.П.; Брояка Н.А.; Лямина С.В. Состояние сосудистого звена при артериальной гипертонии в моло-

дом возрасте // Вестник Волгоградского гос. ун-та 2008;4:44-47.

7. Мухтарова А.Н., Никитина Н.Н. Типы гемодинамики при артериальной гипертензии и их изменения под влиянием физической нагрузки // Клини. мед. 2007;12:39-42.
8. Образцова Г.И., Черемных Т.В., Ковалев Ю.Р. Результаты суточного мониторирования АД у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных измерениях // Артериальная гипертензия. 2005;1:56-58.
9. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. К вопросу о диагнозе пограничной артериальной гипертонии // Клини. мед. 2007;12:59-62.
10. Chobanian A.V., Bakris G.L. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure: the JNS 7 report // J.A.M.A 2003;289:2560-2572.
11. Vasan R.S., Larson M.G. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study // Lancet 2001; 358:1682-1686.

### Abstract

*In total, 40 patients, aged 19–28 years, with high normal blood pressure, HNBP (classification by the Society of Cardiology of the Russian Federation, 2008) were examined. The analysed parameters of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) included mean 24-hour BP levels, time index, 24-hour index, amplitude and rate of the morning BP surge, BP variability, and arteriolar tone. Over 50% of the young people with HNBP demonstrated an increase in vascular tone, time index, BP variability, morning surge rate, and the percentage of non-dippers.*

*In participants with normal or decreased arteriolar tone, the values of time index, BP variability, morning surge rate and mean 24 BP were significantly lower. Therefore, high BP pathogenesis could be different among young people with HNBP: in those with high vascular tone, it is related to vasoconstriction, while in those with normal or reduced vascular tone, it might be due to disturbed autonomic regulation and autonomic vascular dystonia.*

**Key words:** High normal blood pressure, young age, pathogenetic differences, vasoconstriction, autonomic vascular dystonia.

Поступила 15/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: statsenko@vistcom.ru; Тел.: (8442) 97-31-48

[Снигур Е.Л. – очный аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Стаценко М.Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волчанский Е.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, Жидких А.Н. – заочный аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета].

## ОБЪЁМНЫЙ КРОВОТОК В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

В настоящее время изменение свойств крупных артерий рассматривают как важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных и лиц с артериальной гипертензией [1]. Получен значительный фактический материал, касающийся регуляции кровообращения и патогенеза артериальной гипертензии (АГ), и чем больше появляется данных, тем труднее выстроить их в единую патогенетическую систему. Механизмы регуляции кровообращения и уровня артериального давления (АД) чрезвычайно сложны, поэтому широко обсуждается вопрос о неоднозначности патогенеза АГ у различных больных [2]. Большое внимание уделяется изучению патогенеза изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) в пожилом возрасте. Считается, что ключевым моментом в патогенезе ИСАГ является снижение эластичности артерий [3], растяжимости, что приводит к потере их способности демпфировать пульсацию давления в систолу и диастолу [4]. У пожилых и лиц преклонного возраста до настоящего времени не установлены специфические трансформации центральной и периферической гемодинамики, мало исследований, посвящённых объёмному кровотоку в магистральных артериях [5]. В то же время неравномерность кровотока в различных сосудистых областях и органах является одним из основных свойств гомеостаза. Направление потоков крови формируется при непосредственном изменении сердечного выброса и тонуса сосудов, что является характерной чертой любой АГ [6].

Таким образом, представляется очевидным необходимость изучения объёмно-скоростных потоков крови в магистральных артериях у больных АГ для уточнения роли гемодинамической составляющей в формировании ИСАГ.

Цель работы – изучить объёмно-скоростные и энергетические параметры гемодинамики в магистральных артериях больных АГ пожилого и старческого возраста.

### Материал и методы

Обследовано 50 больных АГ мужчин в возрасте 62-88 лет ( $76,3 \pm 0,9$ ). В возрасте 80 лет и старше было 61,5 % больных. Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов “Диагностика и лечение артериальной гипертензии”

(третий пересмотр) [7]. Определялось систолическое АД максимальное ( $САД_{max}$ ) и систолическое АД минимальное ( $САД_{min}$ ) (8).  $САД_{max}$  было в пределах 120-180 ( $150,2 \pm 1,5$ ) мм рт.ст.,  $САД_{min}$  – 70-110 ( $88,7 \pm 1,2$ ) мм рт.ст. Больных АГ с повышенным  $САД_{max}$  и  $min$  ( $АГ_{max-min}$ ) было 64 %, с ИСАГ – 20 %, с нормальными значениями  $САД_{max}$  и  $min$  (АГ-Н) – 16 %. По стадиям АГ больные распределялись следующим образом: I ст. – 4 %, II ст. – 43,5 %, III ст. – 52,5 %. Зарегистрированы нарушения ритма: постоянная и пароксизмальная (вне приступа) формы фибрилляции предсердий у 13 % больных, предсердные и желудочковые экстрасистолы – у 16,5 %. Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 15 % больных, хроническая сердечная недостаточность – у 95 %. Продолжительность течения АГ суммарно у всех больных составила  $16,0 \pm 1,2$  лет. В контрольной группе здоровых обследован 21 мужчина в возрасте 19-45 лет ( $32,1 \pm 1,1$ ).  $САД_{max}$  было в пределах 100-130 мм рт. ст. ( $118,4 \pm 1,4$ ),  $САД_{min}$  – 60-80 мм рт. ст. ( $77,3 \pm 1,4$ ).

Обследование проводилось с использованием метода доплерографии общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной (БА) артерий на аппарате “Vivid-7” (USA) линейным датчиком с физированной решёткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Определялись: толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), диаметр артерий (ДА), максимальная систолическая (пиковая) скорость – реальная максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда ( $V_{max}$ ), средняя по времени максимальная скорость кровотока ( $V_{Tmax}$ ), минимальная диастолическая линейная скорость кровотока вдоль сосуда ( $V_{min}$ ), площадь живого сечения сосуда ( $S \text{ см}^2$ ), объёмный расход крови, протекающий через данное сечение сосуда за 1 с ( $Q \text{ см}^3/\text{с}$ ) в каждую фазу кровотока, суммарный (за все фазы) минутный объём крови в каждом сосуде (МОК  $\text{см}^3/\text{мин}$ ) и удельная кинетическая энергия, выраженная через скорость потока крови в данном сечении сосуда ( $h_v \text{ см}^2/\text{с}^2$ ) и скорость пульсовой волны (СПВ) [8]. СПВ в артериях рассчитывалась по синхронно регистрируемым ЭКГ и доплерограмме сосуда с учётом временного интервала от окончания QRS до появления осциллярий на доплерограмме.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2000. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне  $p < 0,05$  [9].

Таблица 1

**Объёмная скорость кровотока в различные его фазы в магистральных артериях в 1 минуту у больных АГ пожилого возраста (АГ – n = 50; здоровые – n = 21) (M ± m)**

Артерии		Q см <sup>3</sup> /мин			В одной артерии Σ = V max + V tamax + V min	В 2-х парных артериях Σ = V max + V tamax + V min
		V max	V tamax	V min		
ОСА	АГ	108,9 ± 7,6	146,38 ± 8,2	25,12 ± 1,8	280,4 ± 7,8	560,8 ± 7,9
	Здоровые	63,1 ± 4,5***	72,1 ± 4,0 ***	19,6 ± 2,3	154,8 ± 3,8 ***	309,6 ± 3,9 ***
ПА	АГ	33,85 ± 2,6	44,16 ± 3,1	9,87 ± 0,7	87,88 ± 2,7	175,76 ± 2,8
	Здоровые	18,41 ± 1,4 ***	20,58 ± 1,2 ***	3,35 ± 0,21 ***	42,34 ± 2,1 ***	84,7 ± 2,3 ***
БА	АГ	70,56 ± 5,0	95,0 ± 6,6	8,06 ± 0,6	173,62 ± 6,4	347,24 ± 8,1
	Здоровые	55,31 ± 3,2 **	77,13 ± 4,1 *	7,15 ± 0,3	139,6 ± 3,8 ***	279,2 ± 3,5 ***
АГ – Σ =		213,3 ± 6,8136,82	285,54 ± 7,5169,81	43,05 ± 1,230,1	541,89 ± 6,9336,74 ±	1083,78 ± 7,4673,5 ±
Здоровые Σ =		± 4,1 ***	± 4,0 ***	± 0,86 ***	3,7 ***	3,6 ***

Примечание: ОСА – общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, БА – бедренная артерия; \* – < 0,05; \*\* – < 0,01; \*\*\* – < 0,001 – по сравнению со значением АГ.

Таблица 2

**Минимальный объем крови в магистральных артериях в различные фазы кровотока у пожилых больных АГ с различными уровнями АД (M ± m)**

Магистральные артерии	Группы	Q см <sup>3</sup> /мин			В одной артерии Σ = V max + V tamax + V min	В 2-х парных артериях Σ = V max + V tamax + V min
		V max	V tamax	V min		
ОСА	Здоровые (n = 21)	63,1 ± 4,5	72,1 ± 4,0	19,6 ± 2,3	154,8 ± 3,8	309,6 ± 3,9
	АГ-Н (n = 8)	120,36 ± 7,4***	124,0 ± 7,8 ***	27,9 ± 2,0 **	272,3 ± 7,3 ***	544,6 ± 7,9 ***
	ИСАГ (n = 10)	112,97 ± 8,1 ***	151,16 ± 8,6 *** ^	42,7 ± 3,1 *** ^^	306,8 ± 8,4 *** ^^	613,7 ± 9,2*** ^^
	АГ 140/90 и выше (n = 32)	121,0 ± 8,2 ***	153,0 ± 8,9 *** ^	48,8 ± 3,8 *** ^^	322,8 ± 9,7 *** ^^	645,6 ± 10,2*** ^^ <sup>0</sup>
ПА	Здоровые	18,41 ± 1,4	20,58 ± 1,2	3,35 ± 0,21	42,34 ± 2,1	84,7 ± 2,3
	АГ-Н	33,8 ± 2,0 ***	39,4 ± 2,8 **	7,53 ± 0,6 ***	80,73 ± 2,6 ***	161,46 ± 2,7 ***
	ИСАГ	32,78 ± 2,3 ***	38,27 ± 2,9 **	8,02 ± 0,6 ***	79,07 ± 2,6 ***	158,14 ± 2,7 ***
	АГ 140/90 и выше	43,58 ± 2,4 ***^^ <sup>000</sup>	52,1 ± 3,7 *** ^ <sup>00</sup>	6,52 ± 0,5 ***	102,2 ± 5,4***^^ <sup>000</sup>	204,4 ± 5,6 *** ^^ <sup>000</sup>
БА	Здоровые	55,31 ± 3,2	77,13 ± 4,1	7,15 ± 0,3	139,6 ± 3,3	279,2 ± 3,5
	АГ-Н	73,59 ± 4,1 **	92,58 ± 5,2 *	7,32 ± 0,5	173,49 ± 4,8 ***	347,0 ± 4,9 ***
	ИСАГ	76,4 ± 5,4 ***	104,2 ± 7,4 **	8,18 ± 0,6	188,78 ± 6,8 ***	377,56 ± 7,0 ***
	АГ 140/90 и выше	58,2 ± 2,9 ^^ <sup>00</sup>	78,0 ± 5,2 <sup>00</sup>	6,01 ± 0,5	142,21 ± 6,3^^ <sup>000</sup>	284,42 ± 6,9 ^^ <sup>000</sup>

Примечание: ОСА – общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, БА – бедренная артерия; \* (^ и <sup>0</sup>) < 0,05; \*\* (^ и <sup>00</sup>) – < 0,01; \*\*\* (^ и <sup>000</sup>) – < 0,001 – по сравнению со значением у здоровых, с АГ-Н и ИСАГ соответственно.

**Результаты**

Суммарный объёмный кровоток в 3-х магистральных артериях за 1 минуту (МОК) у лиц пожилого возраста с АГ был больше по сравнению со здоровыми на 62 % (p < 0,001) (рис. 1). Он увеличивался, в основном, в ОСА и ПА в фазе V<sub>max</sub> и V<sub>Tamax</sub>. В ОСА в фазе V<sub>max</sub> объём протекающей крови был увеличен на 72,6 % (p < 0,01), в фазе V<sub>Tamax</sub> – на 103 % (p < 0,001). В фазе V<sub>min</sub> статистически значимой разницы по сравнению со здоровыми не отмечено. В ПА МОК у больных АГ был больше по сравнению со здоровыми в фазу V<sub>max</sub> на 84 % (p < 0,001), V<sub>Tamax</sub> – на 115 % (p < 0,001), V<sub>min</sub> – на 195 % (p < 0,001). Суммарный МОК во все фазы кровотока в ПА у больных АГ был больше по сравнению со здоровыми на 107 %, в то время как

в ОСА – на 81 %. В БА суммарный МОК у больных АГ был увеличен на 24,4 % (p < 0,01) по сравнению с таковым у здоровых, в фазу V<sub>max</sub> – на 27,6 % (p < 0,01), V<sub>Tamax</sub> – на 23,2 % (p < 0,05), V<sub>min</sub> – не менялся (табл.1).

У здоровых лиц МОК в БА по отношению к его значению в ОСА составлял в фазу V<sub>max</sub> 87,6 %, V<sub>Tamax</sub> – 107 %, V<sub>min</sub> – 36,5 % и, таким образом, суммарный МОК в БА во все фазы составлял 90 % от такового в ОСА. У пожилых лиц с АГ МОК в БА в фазы V<sub>max</sub> и V<sub>Tamax</sub> составил 65 % от его значения в ОСА, а суммарный МОК во все фазы – 62 %. В то же время соотношение МОК в ПА и ОСА осталось без изменений за счёт одновременного его нарастания в обеих артериях. Таким образом, у пожилых больных с АГ абсо-

Таблица 3

Удельная кинетическая энергия ( $h_v \text{ м}^2/\text{с}^2$ ) пульсовой волны в магистральных артериях у здоровых и больных АГ пожилого возраста

Магистральные артерии	$h_v \text{ м}^2/\text{с}^2$			
	Здоровые (n = 21)	АГ-Н (n = 8)	ИСАГ (n = 10)	АГ > 140/90 (n = 32)
Общая сонная	0,104 ± 0,009	0,057 ± 0,006 ***	0,07 ± 0,005 ***	0,116 ± 0,009
Плечевая	1,326 ± 0,11	2,15 ± 0,16 ***	2,64 ± 0,4 ***	1,66 ± 0,12 *
Бедренная	2,153 ± 0,21	3,18 ± 0,24 ***	3,43 ± 0,33 ***	3,5 ± 0,25 ***

Примечание: \* – < 0,05; \*\* – < 0,01; \*\*\* – < 0,001 – по сравнению со здоровыми.

лютная величина МОК в БА, хотя и была незначительно увеличена по сравнению со здоровыми, но относительно МОК в ОСА, где его увеличение было значительно больше, он оказался снижен в фазу  $V_{\text{max}}$  на 22,6 %,  $V_{\text{Tamax}}$  – на 42 %, а суммарный МОК во все фазы – на 28 %.

У пожилых лиц с АГ в ПА МОК увеличивался по сравнению со здоровыми одновременно с его значением в ОСА и количественное соотношение МОК в обоих сосудах сохранялось на уровне здоровых. У больных АГ в ПА величина МОК по отношению к таковой в БА была увеличена по сравнению со здоровыми в фазу  $V_{\text{max}}$  на 15 %,  $V_{\text{Tamax}}$  – на 20,1 %,  $V_{\text{min}}$  – на 75,2 %, а суммарный кровоток во все фазы – на 20,3 %. И, как следствие этого, МОК в ПА в фазы  $V_{\text{max}}$  и  $V_{\text{Tamax}}$  достигал почти половины его значения в БА, а в  $V_{\text{min}}$  – превышал на 22 %.

В табл. 2 представлены показатели МОК в магистральных артериях у больных АГ в фазы кровотока при различных уровнях АД. В ОСА в фазу  $V_{\text{max}}$  величина МОК не зависела от уровня АД и была выше, чем у здоровых при АГ-Н – на 91 %, ИСАГ – на 79 %, АГ  $\text{max-min}$  – на 92 %. В фазу  $V_{\text{Tamax}}$  МОК был больше по сравнению со здоровыми у больных с АГ-Н – на 72 %, ИСАГ – на 110 %, АГ  $\text{max-min}$  – на 112 %. Аналогично МОК менялся и в фазу  $V_{\text{min}}$ . МОК в фазы  $V_{\text{Tamax}}$  и  $V_{\text{min}}$  был значительно больше (на 22 % и 53 %,  $p < 0,05$  и  $0,001$  соответственно) у больных ИСАГ и АГ  $\text{max-min}$  по сравнению с таковым у больных АГ-Н. В итоге в ОСА суммарный МОК во все фазы был большим у больных ИСАГ и АГ  $\text{max-min}$  (табл. 2). В ПА максимальное значение МОК зарегистрировано у больных АГ  $\text{max-min}$  в фазах  $V_{\text{max}}$  и  $V_{\text{Tamax}}$ , оно было больше, чем у больных АГ-Н и ИСАГ в  $V_{\text{max}}$  на 29 % и 33 % ( $p < 0,01 - 0,001$ ) соответственно, в  $V_{\text{Tamax}}$  – на 32 % ( $p < 0,05$ ) и 36 % ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В БА увеличение МОК по сравнению со здоровыми наблюдалось в фазу  $V_{\text{max}}$  у больных АГ-Н (на 33 %,  $p < 0,01$ ) и ИСАГ (на 38 %,  $p < 0,001$ ), при АГ  $\text{max-min}$  его значение не отличалось от здоровых. В фазу  $V_{\text{Tamax}}$  в БА МОК увеличивался по сравнению со здоровыми у больных АГ-Н (на 20 %,  $p < 0,05$ ) и ИСАГ (на 35,1 %,  $p < 0,01$ ), при АГ  $\text{max-min}$  он не отличался от здоровых. Таким образом, нарастание МОК в ОСА сопровождалось его относительным уменьшением в БА.

Анализ величины МОК в БА (рис. 2) по отношению к таковой в ОСА при различных вариантах АГ показал, что у больных с АГ-Н и ИСАГ существенных различий по фазам кровотока и суммарному показателю МОК не выявлялось – он составлял 61,1 % – 67,6 %. У больных АГ  $\text{max-min}$  отмечено значительное снижение (до 44 %) суммарного МОК в БА по отношению к его величине в ОСА. Снижение МОК в БА относительно его значения в ОСА при АГ  $\text{max-min}$  происходило во все скоростные фазы кровотока. Таким образом, если у здоровых лиц суммарный МОК в БА во все скоростные фазы составлял 90 % от такового в ОСА, то у больных АГ-Н и ИСАГ он составлял 63,7 % и 61,5 % соответственно, а при АГ  $\text{max-min}$  – 44 %, то есть уменьшался по сравнению со здоровыми на 46 %.

Как уже рассматривалось выше, величина МОК в ПА существенно не менялась относительно её значения в ОСА при различных вариантах АГ. Можно лишь отметить незначительную тенденцию к увеличению МОК в ПА по отношению к ОСА в  $V_{\text{max}}$  и  $V_{\text{Tamax}}$  у больных АГ  $\text{max-min}$ .

Отношение МОК в ПА к его значению в БА было увеличено по сравнению со здоровыми у больных АГ-Н на 16,2 %, ИСАГ – на 11,8 %, АГ  $\text{max-min}$  – на 41,7 % (рис. 3). И если у здоровых лиц МОК в ПА составлял 1/3 от такового в БА, то у больных АГ  $\text{max-min}$  – более 2/3.

От удельной кинетической энергии ( $h_v$ ) пульсовой волны (ПВ) зависят сила гемодинамического удара и как следствие величина АД. Как видно на табл.3, у здоровых лиц наименьшее значение  $h_v$

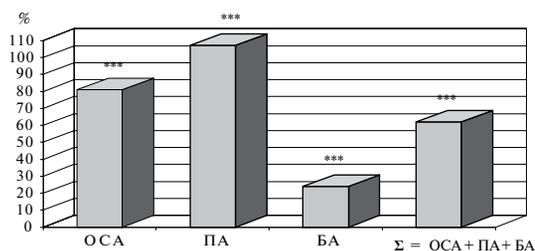


Рис. 1. Увеличение МОК по сравнению со здоровыми в двух симметричных магистральных артериях у больных АГ пожилого возраста (%).

Примечание: ОСА –общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, БА – бедренная артерия; \*\*\* – < 0,001 по сравнению со здоровыми.

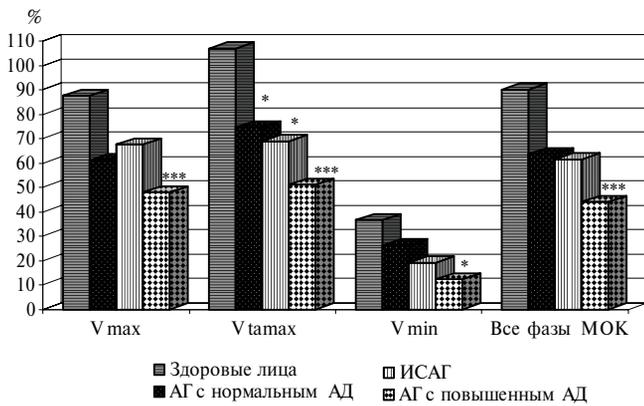


Рис. 2 Отношение (%) величины МОК ( $\text{см}^3/\text{мин}$ ) в БА к его значению в ОСА в фазы кровотока при различной величине АД.

Примечание: V max – максимальная скорость кровотока, V tamax – среднемаксимальная скорость кровотока, V min – минимальная скорость кровотока; \* –  $< 0,05$ ; \*\*\* –  $< 0,001$  по сравнению со здоровыми.

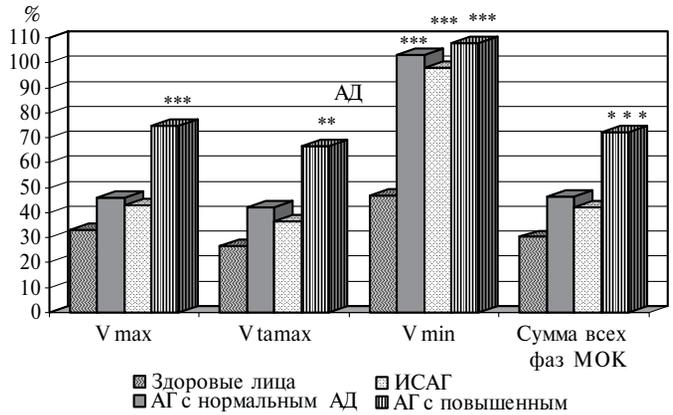


Рис. 3. Отношение (%) величины МОК ( $Q \text{ см}^3/\text{мин}$ ) в ПА к его значению в БА в различные фазы кровотока.

Примечание: V max – максимальная скорость кровотока, V tamax – среднемаксимальная скорость кровотока, V min – минимальная скорость кровотока; \*\* –  $< 0,01$ ; \*\*\* –  $< 0,001$  по сравнению со здоровыми.

пульсовой волны определялось в ОСА. Оно было в 13 раз меньше, чем в ПА и в 20 раз – в БА. У больных с АГ-Н и ИСАГ  $h_v$  ПВ в ОСА была снижена относительно её значения у здоровых на 45,2 % и 32,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. В то же время у больных АГ  $h_v$  ПВ в ОСА существенно не отличалась от здоровых.

В ПА, наряду с возрастанием МОК, у больных АГ-Н и ИСАГ  $h_v$  пульсовой волны увеличивалась по сравнению со здоровыми на 62 % ( $p < 0,001$ ) и 99 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. При АГ  $h_v$  также была увеличена по сравнению со здоровыми, но только на 25,2 % ( $p = 0,05$ ).

В ПА при АГ-Н и ИСАГ  $h_v$  ПВ была больше, чем в ОСА в 38 раз, у больных АГ – в 14 раз, т. е. как и у здоровых лиц. В БА  $h_v$  была увеличена по сравнению со здоровыми на 50 % – 60 % ( $p < 0,001$ ) при всех рассматриваемых нами видах АГ. И если у здоровых соотношение  $h_v$  ПВ БА: ОСА было 21: 1, то у больных АГ-Н и ИСАГ – 49: 1 – 56: 1, при АГ оно мало отличалось от здоровых и было 30: 1.

### Обсуждение

На основании изложенного следует, что у больных АГ МОК в магистральных артериях увеличен по сравнению со здоровыми как в отдельные фазы кровотока, так и суммарное его значение. Но если в ОСА и ПА суммарный МОК увеличивался на 81 % – 107 % соответственно, то в БА – на 24,4 %, то есть в 3-4 раза меньше. И если у здоровых суммарный МОК в БА составлял 90 % от такового в ОСА, то у пожилых больных с АГ – 62 %, то есть соотношение МОК БА: ОСА уменьшилось в 1,5 раза и кровоснабжение нижних конечностей ухудшилось по сравнению с головой. МОК в ПА по отношению к ОСА оставался без изменений, но его соотношение с таковым в БА увеличивалось на 20 %.

Анализ объёмно-скоростных параметров кровотока у больных АГ в зависимости от уровня АД показал, что в ОСА в фазу  $V_{\text{max}}$  МОК существенно не различался по этому признаку, а в  $V_{\text{Tamax}}$  при АГ-Н был на 38 % – 40 % меньше, чем у больных ИСАГ и АГ  $h_v$ . То есть при нормализации АД у больных АГ-Н МОК в ОСА и ПА в основную фазу ( $V_{\text{Tamax}}$ ) был меньше, чем у больных АГ  $h_v$ . Нарастание МОК в ОСА и ПА сопровождалось уменьшением его в БА, особенно при АГ (на 46 %) и вместо соотношения ПА: БА = 1/3 он становился = 2/3. Таким образом, объёмно-скоростные характеристики кровотока (МОК) в магистральных артериях увеличиваются по сравнению со здоровыми у больных АГ независимо от уровня АД. В то же время нормализация АД у этих больных приводит к уменьшению МОК в ОСА, а АГ сопровождается максимальным увеличением МОК. Происходит перераспределение кровотока от нижних конечностей к ОСА и ПА. Одновременное увеличение МОК в ПА и ОСА объясняет, до некоторой степени, только увеличение САД за счёт увеличения объёмной скорости кровотока в фазы  $V_{\text{max}}$  и  $V_{\text{Tamax}}$ . Учитывая, что АД формируется за счёт гемодинамического удара во время прохождения пульсовой волны, была проанализирована удельная кинетическая энергия последней в изучаемых сосудах. Распространение энергетического потенциала, полученного от сокращения левого желудочка, по току крови происходит быстрее, чем движение её по сосуду и поэтому основной вклад в формирование гемодинамического удара, а следовательно, и тонов Короткова вносит “пульсовая энергетическая волна”, которая совместно со стенкой сосуда ускоряет и ток крови в фазу  $V_{\text{max}}$ .

При рассмотрении в ОСА взаимоотношения объёмно-скоростного и энергетического составляющих оказалось, что у больных АГ-Н и ИСАГ, наряду с уве-

личением МОК, значительно снижается  $h_v$ , а при АГ  $AG_{\max - \min}$  она остаётся без изменений по сравнению со здоровыми. По-видимому, наряду с необходимым увеличением кровоснабжения головного мозга срабатывает механизм защиты сосудов головного мозга от сильного гемодинамического удара в районе изменённых за счёт атеросклероза или других причин сосудов головного мозга. Это подтверждают и результаты исследования [5], в котором скоростной показатель мозгового кровотока в систолу оставался стабильным независимо от уровня АД.

В ПА  $h_v$  пульсовой волны была максимально увеличена по сравнению со здоровыми (в 2 раза) у больных ИСАГ. Становится понятно не только почему у этих больных значительно повышается САД $_{\max}$ , но и механизм образования нормального или даже пониженного САД $_{\min}$ . Это связано с тем, что сильный гемодинамический удар в ПА выше манжеты будет проводиться ниже манжеты при большем давлении в ней и раньше, чем при более слабом гемодинамическом ударе (формирование более раннего первого тона ниже манжеты). А последний тон при повышенной  $h_v$  будет выслушиваться при более слабом давлении манжеты по сравнению с нормальным АД $_{\min}$  опять таки за счёт более сильного гемодинамического удара при большой удельной кинетической энергии пульсовой волны. Поэтому говорить о “парадоксальном снижении САД $_{\min}$  [5] нет оснований – всё зависит от величины удельной кинетической энергии ПВ. Зависимость  $h_v$  от функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) подтвердилось в наших исследованиях самым большим УО у больных ИСАГ ( $65,3 \pm 2,2$ ) и наименьшим – у больных АГ  $AG_{\max - \min}$  ( $56,0 \pm 1,5$  мл;  $p < 0,001$ ).

### Литература

1. Титов В.И., Горбинская С.А., Белова И.В. Отражённая волна и изолированная артериальная гипертония: вопросы патогенеза и терапии// Кардиология. 2002; 3: 95-98.
2. Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 22-26.
3. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А. и др. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (6): 10-16.
4. Крюков Н.Н., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Изменение функций локальных гемодинамических регуляторных систем в генезе изолированной систолической гипертонии (ИСГ)// Кардиология. 1998; 7: 76-78.
5. Бакулина И.А., Мушалова Э.Г., Хусаинова Л.Н. и др.

Уменьшение УОЛЖ объясняет и снижение величины  $h_v$  ПВ в ПА при АГ  $AG_{\max - \min}$  по сравнению с её значением у здоровых лиц. А кроме того, для поддержания необходимого МОК в ОСА, в ПА и БА увеличивается модуль упругости сосудистых стенок (повышается АД $_{\min}$ ).

Повышение уровня САД $_{\max}$  в ночное время у больных АГ, наблюдавшееся И.А. Бакулиной с соавт. [5], скорее всего связано с выходом в кровеносное русло депонированной в дневное время жидкости в тканях и увеличением УО и  $h_v$  с одновременным вегетативным обеспечением.

### Заключение

У больных АГ пожилого возраста происходит увеличение, по сравнению со здоровыми, МОК в магистральных артериях с перераспределением кровотока в пользу ОСА и ПА. Особенно отчётливо это проявляется у больных с повышенным САД $_{\max}$  и  $AG_{\min}$ . При АГ с нормальным АД и ИСАГ объёмный кровоток в магистральных артериях остаётся увеличен по сравнению со здоровыми, но в меньшей степени, чем при АГ  $AG_{\max - \min}$ . Величину АД определяет энергетическая составляющая ПВ –  $h_v$ . Самая большая величина удельной кинетической энергии по сравнению со здоровыми лицами определялась у больных ИСАГ. Это позволяет считать, что ПВ с высоким значением  $h_v$  обуславливает более раннее (при ещё значительном давлении в манжете) появление первых тонов ниже манжеты и более позднее – последних при сохранении нормального модуля упругости сосудистой стенки. Если тонус стенки сосуда повышен, то последние тоны будут возникать при более высоком давлении в манжете и будет регистрироваться АГ  $AG_{\max - \min}$ .

- Артериальная гипертония в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого возраста// Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 40-45.
6. Лукьянов В.Ф., Лукьянова С.В. Распределение кровотока при гипертонической болезни// Российский кардиологический журнал. 2002; 5: 33-37.
7. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов “Диагностика и лечение артериальной гипертонии”. Москва. 2008: с.32.
8. Ефремушкин Г.Г. Терминологические аспекты оценки артериального давления// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 83-88.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва “Практика”. 1999; 459 с.

Поступила 04/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: rector@agmu.ru  
Тел.: (3852) 62-79-79

[Ефремушкин Г.Г. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры “Внутренние болезни” стоматологического и педиатрического факультетов, Филиппова Т.В. – к.м.н., доцент кафедры, Денисова Е.А. – ассистент кафедры].

## РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С КАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ, ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ В СВЯЗИ С АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫМИ БЛОКАДАМИ

Иванов А.П.\*, Эльгардт И.А., Аня О.К., Дедов Д.В.

Тверской клинический кардиологический диспансер, Тверь

### Резюме

С целью поиска предикторов развития фибрилляции предсердий (ФП) у больных с имплантированными искусственными водителями сердца (ИВР) наблюдали в течение 6 мес 65 пациентов. Выделена группа больных (18; 27,7%) с ФП, инструментальные показатели которых сопоставлены с 47 больными с отсутствием данной аритмии. Показано, что маркерами риска развития ФП можно считать увеличенную максимальную длительность и дисперсию зубца Р на ЭКГ, а также удлинение последнего показателя (на 13,9%) при длительном наблюдении. Кроме этого, показано значение объемных, но не линейных характеристик левого предсердия (ЛП), которые были в 1,44-1,77 раза выше у пациентов с ФП, чем в отсутствие последней. В динамике выявлено дальнейшее увеличение размеров ЛП независимо от ФП (на 19,8 и 14,8%), тогда как объем ЛП достоверно возрастал только у больных с ФП, что характеризует не просто дилатацию, а структурное ремоделирование ЛП.

**Ключевые слова:** искусственный водитель ритма сердца; фибрилляция предсердий; дисперсия зубца Р; левое предсердие.

Имплантация искусственного водителя ритма (ИВР) сердца признается важным методом лечения атриовентрикулярных (АВ) блокад, особенно при их рефрактерности к медикаментозному лечению [5]. При этом в литературе описаны различные варианты электрокардиостимуляции (ЭКС), признавая важность использования наиболее “физиологических” способов [12]. Однако, достаточно часто пациентам имплантируются устройства с локализацией электрода в правом желудочке, и число таких больных, наблюдаемых в амбулаторных условиях, постоянно увеличивается. Вместе с тем одним из недостатков такой монополярной ЭКС считается развитие фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной декомпенсации, маркеры риска которых окончательно не изучены. В связи с этим задачей исследования явился поиск новых, доступных в практическом плане показателей, способных предсказать развитие этих осложнений.

### Материал и методы

С целью изучения особенностей развития ФП у больных с ИВР и имплантацией электрода в область верхушки правого желудочка в связи с имевшейся у них АВ блокадой, обследовано 65 пациентов, преимущественно мужчин (51; 78,5%) в возрасте 58-72 года (в среднем – 64,8±5,4 года). Причиной развития у них АВ блокады явилась ИБС с документированным наличием приступов стабильной стенокардии. Кроме этого, 31 из них (47,5%) ранее переносили инфаркт миокарда. В исследование не включались пациенты, которые имели до имплантации ИВР пароксизмы ФП, а также клинико-инструментальные признаки систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Из исследования исключались больные с отсутствием спонтанного синусового ритма, что не позволяло провести их обследование, адекватное поставленным задачам.

Полученные при первичном обследовании данные сравнивались с результатами спустя 6 мес после имплантации ИВР. За время наблюдения у 18 (27,7%) больных, хотя бы однократно, регистрировались эпизоды ФП. Эти больные составили основную группу. Группа сравнения сформирована из остальных 47 пациентов, не имевших ФП.

Оценка электро – морфологического статуса проводилась с помощью ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ). По данным ЭКГ, в 12 общепринятых отведениях анализировались параметры зубца Р – его продолжительность во II стандартном отведении, максимальная, минимальная длительность и дисперсия в 12 отведениях ( $P_{II}$ ,  $P_{max}$ ,  $P_{min}$ ,  $P_{dis}$ ). Последний показатель рассчитывался как разница между максимальной и минимальной продолжительностью Р во всех 12 отведениях ЭКГ [2]. При ЭхоКГ, проводимой в двухмерном варианте четырехкамерной позиции, из апикального доступа измеряли поперечный размер, а также объем в абсолютных цифрах и в виде индекса левого предсердия (ЛП) по методике Simpson. Увеличенным признавали диаметр ЛП более 40 мм и его объем, превышавший 32 мл/м<sup>2</sup>, признаваемые как маркеры риска сердечно-сосудистых событий [11]. Для оценки функции ЛЖ дополнительно в М-режиме измеряли его конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР), используя методику Teicholz (1976) с расчетом конечного систолического и диастолического объемов (КСО, КДО) по формулам:

$$КДО = 7,0 / (2,4 КДР) \times КДР^3$$

$$КСО = 7,0 / (2,4 КСР) \times КСР^3$$

За нормальные размеры принимали значения КДР 4,6-5,7 см, КСР – 3,1-4,3 см [7]. Расчет фракции выброса (ФВ) ЛЖ проводили по общепринятой методике по формуле:

$$ФВ ЛЖ = КДО - КСО / КДО \times 100 (\%) [7].$$

Таблица 1

## Показатели длительностей зубца Р на ЭКГ у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель (мс)	Основная группа (n=18)			Группа сравнения (n=47)		
	Исходно	Через 6 мес	p	Исходно	Через 6 мес	p
P <sub>II</sub>	105,4±12,6	106,2±10,2	>0,05	95,8±10,6	92,5±9,6	>0,05
P <sub>max</sub>	113,3±9,6	115,5±8,8	>0,05	106,5±8,8*	100,1±8,9*	>0,05
P <sub>min</sub>	41,0±12,5	39,2±9,9	>0,05	45,19,4	44,9±10,1	>0,05
P <sub>dis</sub>	76,1±10,1	86,7±8,4	<0,05	63,4±9,9**	59,3±9,2**	>0,05

**Примечание:** p — достоверность различий в группах в динамике; звездочками отмечены отличия между группами в соответствующие сроки наблюдения (\* — p<0,05; \*\* — p<0,01).

Обнаружение ФП основывалось на результатах холтеровского мониторирования. При этом значимыми считали эпизоды продолжительностью не менее 30 с. Инструментальное обследование проводили на фоне отмены медикаментозного лечения, в том числе антиаритмических препаратов.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы “Microsoft Excel 7.0” с применением прилагаемого пакета. Результаты представлены в виде M±SD (где M—среднее выборки; SD—дисперсия выборки). Достоверность различий определялась с помощью критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях p<0,05.

## Результаты и обсуждение

При сравнении двух групп больных с имплантированными ИВР данные ЭКГ, приведенные в табл.1, свидетельствуют, что среди лиц с развившейся ФП наиболее существенные отличия имелись по уровню P<sub>dis</sub>, оказавшегося в 1,2 раза выше в основной группе (p<0,01). Менее значимые различия имелись по длительности P<sub>II</sub> и P<sub>max</sub>, которые также были выше (в 1,1 раза) в основной группе. Спустя 6 мес подобная характеристика сохранялась только по длительностям P<sub>dis</sub> и P<sub>max</sub>.

Одновременно с этим обращает на себя внимание, что в динамике у пациентов группы сравнения все показатели либо не изменялись, либо несколько снижались, хотя этот процесс и не достигал статистически значимого уровня. Напротив, в основной группе выявлена обратная динамика, при этом только P<sub>dis</sub> имел достоверное увеличение на 13,9% (p<0,05).

Принимая во внимание имеющиеся межгрупповые исходные различия в длительности зубца Р на ЭКГ во II стандартном отведении, а также его максимальные уровни, можно полагать значимой роль нарушений меж- и внутрипредсердной проводимости, о чем сообщалось ранее [3], в том числе и при осуществлении ЭКС [1]. В то же время наиболее существенно удлиненный у них P<sub>dis</sub> указывает на преимущественное влияние на него гетерогенной и прерывистой проводимости, что, как известно, является фактором риска развития ФП [6]. Однако такой механизм описан для предсердной ЭКС [4], но он весьма вероятен и для стимуляции верхушки правого желудочка.

В настоящее время не вызывает сомнения связь электрического и структурного ремоделирования при сердечно-сосудистых заболеваниях, но корреляция различных параметров ЭКГ и морфологии, изучаемой методом ЭхоКГ, оценивается достаточно противоречиво. Характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с имплантированным ИВР, в зависимости от развития у них ФП, приведена в табл.2. Как следует из полученных данных, изучение только линейных размеров ЛП не выявило каких-либо различий между группами наблюдения. Напротив, объемные характеристики ЛП оказались достоверно (в 1,44-1,77 раза) выше у больных с развитием ФП. Можно полагать, что данный факт связан со сложными геометрическими процессами ремоделирования ЛП, не отражающимися в его линейных характеристиках. Необходимо отметить, что усложнение расчетов в виде анализа индекса объема ЛП не привело к улучшению дифференциации этих групп больных и различия в показателях в данном случае оказались значительно ниже, чем при учете только объема ЛП. Одновременно с этим не отмечено каких-либо изменений в характере систолических показателей функции ЛЖ, что может свидетельствовать об отсутствии его систолической дисфункции.

Анализ ЭхоКГ показателей спустя 6 мес после имплантации ИВР выявил сохранение увеличения ЛП у больных с развившейся ФП только по параметрам объема ЛП (разница в 1,96 раза; p<0,01), тогда как индекс объема ЛП в этот срок наблюдения не изменился. Вместе с тем достаточно информативным подходом следует считать анализ прироста показателей за все время наблюдения. Так, диаметр ЛП в основной и сравниваемых группах увеличился соответственно на 19,8 и 14,8% (p<0,05), вследствие чего можно было ожидать ухудшения функции миокарда предсердий в обеих группах наблюдения. Однако объем ЛП увеличился существенно только в основной группе (на 9,3%; p<0,05), тогда как в группе сравнения он достоверно не изменился и даже имел тенденцию к снижению (на 1,1%; p>0,05). Одновременно с этим только в группе сравнения выявлено достоверное увеличение КДР ЛЖ (на 13,3%; p<0,05), что свидетельствует о возможном развитии диастолической дисфункции ЛЖ [10]. И, если принять эту гипотезу во внимание, можно предположить, что нарушение диастолической функции

Таблица 2

**Эхокардиографические характеристики морфологии левого предсердия и желудочка у обследованных пациентов (M±SD)**

Показатель (мс)	Основная группа (n=18)			Группа сравнения (n=47)		
	Исходно	Через 6 мес	p	Исходно	Через 6 мес	p
Диаметр ЛП (мм)	34,4±2,8	41,2±6,3	<0,05	33,8±5,6	38,8±7,7	<0,05
Объем ЛП (мл)	80,6±19,1	88,1±13,7	<0,05	45,4±12,6**	44,9±11,5**	>0,05
Индекс объема ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	43,1±9,9	41,7±8,7	>0,05	29,2±8,4*	41,9±9,1	>0,05
КДО ЛЖ (мл)	51,6±7,2	52,1±8,4	>0,05	47,3±5,1	53,6±8,8	<0,05
КСО ЛЖ (мл)	49,1±8,0	48,8±6,9	>0,05	31,2±5,2	39,9±5,1	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	56,1±5,4	55,8±6,2	>0,05	60,0±9,8	58,8±6,9	>0,05

**Примечание:** p – достоверность различий в группах в динамике; звездочками отмечены отличия между группами в соответствующие сроки наблюдения (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01).

не столь существенно влияет на риск развития ФП у больных с имплантированными ИВР.

Оценивая полученные результаты, можно предположить, что простое уширение зубца Р на ЭКГ у пациентов с имплантированными ИВР может характеризовать ухудшение межпредсердной проводимости и развитие межпредсердной блокады, но это не обязательно будет связано с расширением ЛП [9]. Более того, только расширение ЛП вряд ли будет способствовать развитию у этих пациентов ФП, более важно в данном случае изменение его геометрии, т. е. развитие неблагоприятного варианта ремоделирования ЛП [8]. И, наконец, только появление диастолической дисфункции ЛЖ вряд ли будет способствовать увеличению риска развития ФП. Однако последнее положение требует более детального рассмотрения.

**Литература**

1. Daubert J.C., Pavin D., Jauvert G., Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. // PACE 2004.27.507-525.
2. Dilaveris P.E., Gialafus J.E. P wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation // Ann. Noninvas. Electrocardiol. 2001.6.159-165.
3. Ho S.Y., Anderson R.H., Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic based of atrial conduction // Cardiovasc. Res. 2002.54.325-336.
4. Inoue N., Ishikawa T., Sumita T. et al. Suppression of atrial fibrillation by atrial pacing // Circ. J. 2006.70.1398-1401.
5. Kerr C.R., Connolly S.J., Abdollah H. et al. for the STOPP investigators. Canadial trial of physiological pacing effects of physiological pacing during long-term follow-up // Circulation 2004.109.357-362.
6. Ozer N., Aytemir K., Ataleo E. et al. P-wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation // PACE 2000.23.1859-1862.
7. Parkash R., Meisel W.H., Toca F.M. et al. Atrial fibrillation in heart failure: High mortality risk even if ventricular function is preserved // Am. Heart J. 2005.150.701-706.
8. Prifohett A.M., Jacobsen S.J., Mahoney D.W. et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study // J.Am.Coll.Cardiol. 2003.41.1036-1043.
9. Spodick D.H. Unappreciated prevalence of interatrial block and associated consequences – a poorly perceived pandemic // Mayo Clin. Pract. 2004.79.668-670.
10. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. 2003.42.1199-1205.
11. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and related to cardiovascular risk burden // Am. J. Cardiol. 2002.90.1284-1289.
12. Zenon F., Bacchioga E., Rampin L. et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study // Europace 2008.10.580-587.

**Abstract**

To identify the predictors of atrial fibrillation (AF) in patients with implanted artificial pacemakers (IPM), 65 such patients were followed up for 6 months. The AF group included 18 (27,7%) patients, while the comparison group consisted of 47 AF-free individuals.

*AF risk markers included increased maximal length and dispersion of P wave at electrocardiography, as well as increased P wave dispersion (by 13,9%) during the follow-up.* In addition, volume, but not linear, characteristics of left atrium (LA) were 1,44-1,77 times greater in AF patients than in AF-free participants. During the follow-up period, linear LA parameters increased regardless of AF (by 19,8% and 14,8%, respectively), while AF volume significantly increased in AF individuals exclusively, which pointed to structural LA remodelling, and not only LA dilatation.

**Key words:** Artificial pacemaker, atrial fibrillation, P wave dispersion, left atrium.

Поступила 10/03-2010

© Коллектив авторов, 2010; E-mail: Cardio69@inbox.ru; Тел.: (4822) 52-05-05

[Иванов А.П. (\*контактное лицо) – д.м.н., научный руководитель Тверского клинического кардиологического диспансера, Эльгардт И.А. – к.м.н. заслуженный врач РФ, главный врач, Аня О.К. – врач-кардиолог, аспирант Тверской медицинской академии, Дедов Д.В. – врач-кардиолог докторант Тверской медицинской академии].

## ТАХИЗАВИСИМАЯ ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА QT И НАРУШЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Федулаев Ю.Н.\*, Федосеева О.С., Хайретдинова Г.А., Рейнер О.В.

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра факультетской терапии педиатрического факультета, Москва

### Резюме

У 28 больных с внутрижелудочковыми блокадами на фоне ишемической болезни сердца и у 20 бывших спортсменов высоких достижений с признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости оценивали скорректированную дисперсию интервала QT на минимальных и максимальных значениях ЧСС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Показатели абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT на минимальных значениях ЧСС в обеих группах достоверно не различались и соответствовали категории минимально патологических. При оценке абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT на максимальных значениях ЧСС у больных ишемической болезнью сердца отмечено увеличение показателей более чем на 21,3% по сравнению с исходным уровнем до значений умеренно патологических, а у пациентов без ИБС отмечено снижение абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT более чем на 22,6%, по сравнению с исходным уровнем, до непатологических значений.

**Ключевые слова:** нарушения внутрижелудочковой проводимости, ишемическая болезнь сердца, абсолютная и скорректированная дисперсия интервала QT на минимальных и максимальных значениях ЧСС, спортсмены.

Одной из самых сложных диагностических задач динамической оценки состояния пациентов с внутрижелудочковыми блокадами различной этиологии является выбор инструментальных критериев объективизации наблюдения. Традиционные электрокардиографические критерии преходящей ишемии миокарда в виде значимого смещения сегмента ST в связи с дискордантностью желудочкового комплекса имеют относительно невысокую специфичность и чувствительность у больных с внутрижелудочковыми блокадами, не превышающие соответственно 38% и 52% [6,9]. Оценка локальной сократимости миокарда на фоне блокад ножек пучка Гиса также сопряжена с наличием ряда эхокардиографических феноменов, затрудняющих ее объективизацию (оценка сократимости базальной части нижней стенки (НС), феномен привязывания движения стенки — “Wall Tethering”, нарушения сократимости межжелудочковой перегородки (МЖП) неишемического характера, наличие дополнительной хорды левого желудочка, правожелудочковая гипертензия и т. д.) [10]. По нашему мнению, в качестве маркера значимого коронарного поражения у больных с внутрижелудочковыми блокадами может быть использована увеличивающаяся разница абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT на фоне тахисистолии.

**Цель работы:** сравнительная оценка абсолютной и скорректированной брадизависимой и тахизависимой дисперсии интервала QT у больных с внутрижелудочковыми блокадами на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости некоронарогенного происхождения.

### Материал и методы

Включенные в исследование 48 пациентов были разделены на две группы: первую группу составили 28 больных ИБС (10 женщин и 18 мужчин) с внутрижелудочковыми блокадами (15 больных с блокадой левой ножки пучка Гиса, 7 — с блокадой правой ножки пучка Гиса, 6 — с сочетанием блокады правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса) в возрасте  $54,3 \pm 7,3$  лет. Диагноз ИБС подтвержден типичным стенокардитическим синдромом у 8 (28,6%) больных, ранее перенесенным инфарктом миокарда — у 13 (46,4%) больных, диагностически значимым поражением коронарного русла — у 11 (39,3%) больных по данным коронароангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии сердца, наличием признаков преходящей ишемии миокарда по данным ЭКГ-нагрузочных проб до формирования БЛНПГ у 9 (32,1%) больных. Вторую группу составили 20 человек (12 женщин и 8 мужчин) с электрокардиографическими признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости (11 больных с блокадой левой ножки пучка Гиса, 5 больных с блокадой правой ножки пучка Гиса, 4 больных с сочетанием блокады правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса), ранее специализировавшихся в лыжных гонках, со стажем занятий от 10 до 20 лет, не тренирующихся в течение последних 2-х лет, средний возраст которых составил  $32,4 \pm 6,5$  лет. У всех пациентов второй группы после выявления признаков внутрижелудочковой блокады отсутствовали клинические проявления заболевания сердца, факторы риска ИБС, скинтиграфические и компьютерно-томографические признаки поражения коронарного русла и миокарда.

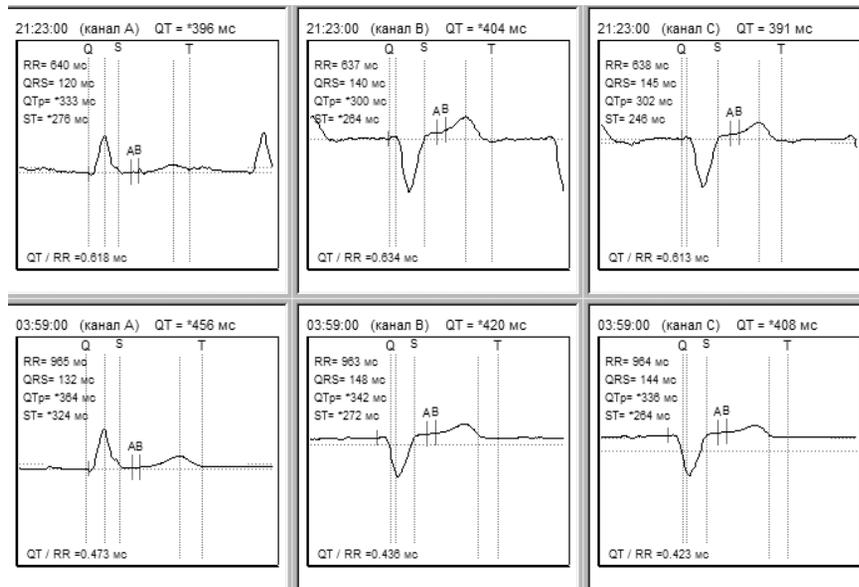


Рис. 1. Динамика абсолютных и скорректированных значений интервала QT у пациента с нарушением внутрижелудочковой проводимости без ИБС.

**Таблица 1**  
Динамика показателей абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1 группа (n=28)			2 группа (n=20)		
	Мин.ЧСС	Макс.ЧСС	p	Мин.ЧСС	Макс.ЧСС	p
QTd	42,4±5,1	53,9±5,3	<0,05	40,6±4,4	29,7±4,8	<0,05
QTdc	0,34±0,026	0,48±0,035	<0,001	0,31±0,024	0,24±0,026	<0,05

В качестве критериев исключения в обеих группах рассматривали: наличие клинических признаков сердечной недостаточности не выше II ФК (по NYHA), наличие несинусового нерегулярного ритма, наличие эхокардиографических признаков дилатации левого желудочка (ЛЖ) (КДРлж>60 мм), гипертрофии ЛЖ (толщина МЖП и НСлж>13 мм), дилатации левого предсердия (>40 мм), снижения фракции выброса ЛЖ (ФВлж<50%), легочной гипертензии (давление в ЛА>30 мм рт.ст.), артериальной гипертонии со стойким превышением артериального давления свыше 140/90 мм рт.ст.

Оценку абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT на максимальных и минимальных значениях ЧСС (соответственно: QTd max. и QTd min., QTdc max. и QTdc min.) (мс) проводили по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы дважды: на максимальных и минимальных значениях ЧСС по суммированному (усредненному) желудочковому комплексу с определением опорных точек деполяризации и реполяризации по Азовцеву А.И. (2003).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ "Биостатистика 4.03". Количественные показатели представлены в виде M±m, а качественные – в виде доли выборочной совокупности. Статистическая достоверность считалась доказанной при p<0,05. Коэффициент

корреляции (r) отдельных инструментальных показателей оценивали по методу Пирсона [11].

### Результаты и обсуждение

В табл.1 представлены собственные данные об абсолютных и скорректированных показателях дисперсии интервала QT у пациентов 1 и 2 групп, из которых видно, что исходные значения QTd min. и QTdc min. как у больных с доказанной ИБС, так и у пациентов без ИБС, достоверно не различались. При этом их абсолютные значения соответствовали категории минимально патологических [8]. При оценке QTd max. и QTdc max. у больных ИБС отмечено достоверное увеличение абсолютного показателя дисперсии интервала QT на 21,3% (r+0,63), и высоко достоверное увеличение скорректированного значения дисперсии интервала QT на 29,2% (r+0,79). Абсолютные их значения стали соответствовать категории умеренно патологических [8]. У больных без ИБС QTd max. достоверно уменьшился на 26,8%, (r-0,71), QTdc max. достоверно уменьшился на 22,9% (r-0,64), достигнув непатологических значений по обоим показателям [8]. При сопоставлении QTd max. и QTdc max. у пациентов 1 и 2 групп их различие превысило 44,9% (p<0,001).

Нарушения внутрижелудочковой проводимости с соответствующими различиями в скорости

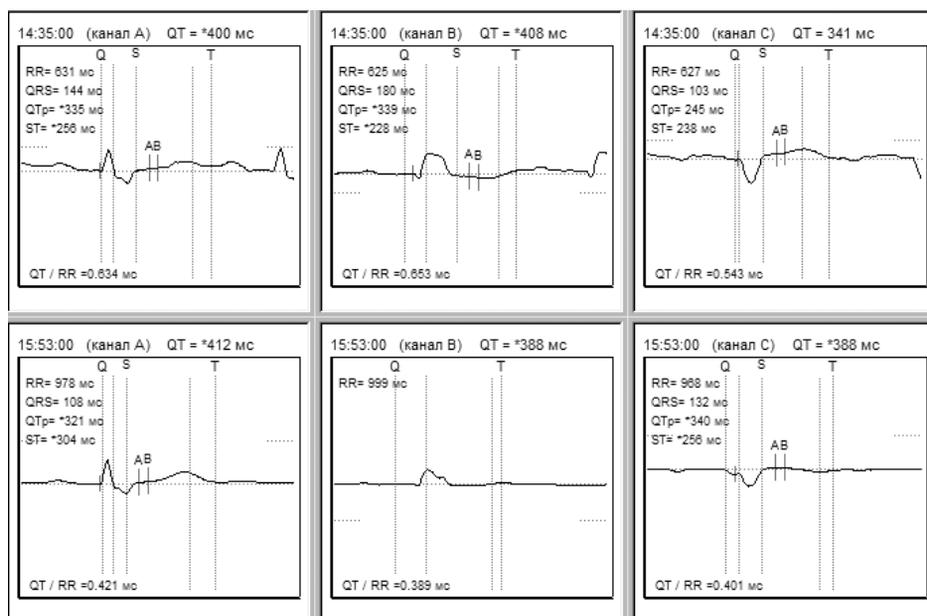


Рис. 2. Динамика абсолютных и корригированных значений интервала QT у больного с нарушением внутрижелудочковой проводимости на фоне ИБС.

проведения электрического импульса в разных отделах желудочков сердца исходно предполагают наличие QTd, при этом чувствительность (соотношение наличия внутрижелудочковой блокады и QTd) у больных достаточно высока и достигает 78-86% [6]. Более высокая чувствительность у данной категории пациентов отмечена в отношении корригированной (ЧСС-зависимой, обратно-зависимой по H. Bazett, 1920) дисперсии интервала QT (QTdc), которая достигает 90% [5]. Таким образом, наличие QTd и QTdc у больных с блокадами ножек пучка Гиса является практически обязательным маркером нарушения, но только именно внутрижелудочковой проводимости, а не маркером снижения коронарного или миокардиального резервов. Тахисистолия, в том числе и на фоне внутрижелудочковых блокад, у больных с диагностически значимым поражением коронарного русла, безусловно, приводит к усилению и распространению зоны ишемизации миокарда с соответствующим увеличением различия времени деполяризации и реполяризации в разных участках миокарда, и в итоге — к увеличению абсолютных и корригированных значений интервала QT [1,2,8]. У пациентов с интактными коронарными артериями тахисистолия приводит к активизации коронарного кровотока как по основному, так и по коллатеральному руслу, что не приводит к увеличению разницы скорости деполяризации и реполяризации в различных участках миокарда, а, соответственно, — к увеличению продолжительности абсолютной и корригированной дисперсии интервала QT [3,4,7]. В связи с чем однократная

оценка QTd и QTdc у больных с внутрижелудочковыми блокадами не несет самостоятельной информации о наличии признаков снижения коронарного резерва и, тем более, — о качественных характеристиках этого снижения. Только тахизависимое увеличение QTd и QTdc является маркером усиливающейся ишемии миокарда, как и отсутствие увеличения (возможно, уменьшения) продолжительности QTd и QTdc — маркером отсутствия значимого коронарного поражения.

В качестве иллюстрации выдвигаемых положений предлагаем оценить данные, представленные на рис. 1 и 2, из которых видно, что у спортсмена 32 лет на фоне отмечающейся около 12 лет полной блокады левой ножки пучка Гиса (рис.1) без клинических и инструментальных признаков ИБС на минимальной ЧСС абсолютные и корригированные значения интервала QT составили соответственно 48 и 0,05 мс, на максимальной ЧСС — соответственно 13 и 0,021 мс. Отмеченное тахизависимое значительное уменьшение QTd и QTdc, безусловно, можно рассматривать в качестве косвенного критерия отсутствия значимого коронарного поражения. На рис.2 представлены абсолютные и корригированные показатели интервала QT больного с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, блокадой правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса, Н1, из которых видно, что на минимальной ЧСС QTd и QTdc составили соответственно 24 и 0,032 мс, а на максимальной ЧСС — соответственно 67 и 0,11 мс, что соответствует, практически, трехкратному тахизависимому приросту показателей, который, безусловно, необ-

ходимо рассматривать в качестве косвенного маркера преходящей ишемии миокарда.

### Выводы

1. Наличие абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT у пациентов с внутрижелудочковыми блокадами на фоне брадисистолии и эусистолии желудочков не является обязательным признаком снижения коронарного или миокардиального резервов.

2. Тахизависимое увеличение абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT у пациентов с внутрижелудочковыми блокадами целесообразно рассматривать в качестве косвенного критерия преходящей ишемии миокарда.

3. Тахизависимое уменьшение абсолютной и скорректированной дисперсии интервала QT у пациентов с внутрижелудочковыми блокадами свидетельствует об отсутствии диагностически значимого снижения коронарного резерва.

### Литература

1. Бузиашвили Ю. И., Кабулова Р. И., Хананашвили Е. М. Дисперсия интервала QT у больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке // КВТиП 2003; №2 (2): С. 69–74.
2. Довгалецкий П. Я., Рыбак О. К., Бурлака А. Н. и др. Временная негомогенность реполяризации желудочков у практически здоровых людей: нормативное значение длительности и дисперсии интервала QT и его производных // Вестник аритмологии 2006, №44. С.30–34.
3. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. и др. Динамика дисперсии QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение // Кардиология, 1998 №7. С.43–46.
4. Пшеничников И., Шипилова Т., Карай Д. и др. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин // Кардиология, 2009 №4. С. 46–51.
5. Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. и др. О взаимосвязи дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда // РКЖ 2006 №5. С. 29–34.
6. Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Кочерыгин А.А. Динамическая оценка скорректированного интервала QT как критерий эффективности коронароактивной терапии у больных ИБС на фоне нарушений внутрижелудочковой проводимости // РКЖ 2007 №2. С. 25–29.
7. Фурман Н. В., Довгалецкий П. Я., Морозов И. А. Динамика скорректированного интервала QT и сердечного ритма у больных ранней постинфарктной стенокардией // Клин. мед. 2005; №2: С. 22–24.
8. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала // Методич. реком. Москва, 2001, 28 с.
9. Baum O.V., Popov L.A., Voloshin V.I. Cardiogram QT interval dispersion. Part 2. Results from real and model measurements: The QT dispersion paradox // Measur. Techniques. 2007. T. 50. № 4. P. 445–450.
10. Daniel G.K., Chawla M.K., Sawada S.G. et al. Echocardiographic imaging of technically difficult patients in the intensive care unit: Use of optison in combination with fundamental and harmonic imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr, 14: 917–20, 2001.
11. Historical Anniversaries: Karl Pearson (1857-1936) // ISI Newsletter, vol. 31, Number 2 (92), 2007.

### Abstract

*In 28 patients with intraventricular block and coronary heart disease (CHD), as well as in 20 professional ex-athletes with impaired intraventricular conductivity, corrected QT interval dispersion at maximal and minimal heart rate (HR) was assessed, based on the Holter ECG monitoring data. In both groups, absolute and corrected QT interval dispersion at minimal HR was similar and within minimally pathological range. For maximal HR, absolute and corrected QT interval dispersion increased by 21,3%, comparing to baseline, and reached moderately pathological range in CHD patients. In the other group, absolute and corrected QT interval dispersion decreased by 22,6%, compared to baseline, and reached non-pathological range.*

**Key words:** Intraventricular conductivity disturbances, coronary heart disease, absolute and corrected QT interval dispersion at minimal and maximal heart rate, athletes.

*Поступила 01/07 – 2010*

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: kuwert@yandex.ru  
Тел.: (905) 7176247

[Федулаев Ю.Н. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры, Федосеева О.С. – аспирант кафедры, Хайретдинова Г.А. – н.с. лаборатории тестирования физической подготовленности ФГУ “Всероссийский научно-исследовательский институт физической культуры и спорта”, Рейнер О.В. – аспирант кафедры].

## РОЛЬ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А.\*, Кадиева И.А., Муталипов Х.М.

Дагестанская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Махачкала

### Резюме

316 пациентов с перенесенным Q-ИМ рандомизированы в три группы. В течение шести месяцев после выписки из стационара в контрольной группе у 103 пациентов использована стандартная терапия (аспирин, эналаприл, метопролол, симвастатин). В испытываемой 1-й группе у 107 пациентов применен дополнительно триметазидин, во 2-й группе 106 пациентам назначены рамиприл и карведилол в сочетании с триметазидином. Исходно, через шесть месяцев и через два года проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Сочетание рамиприла, карведилола и триметазидина во 2-й группе оказалось наиболее эффективным в профилактике болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, снижении регистрации наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Эффективность эналаприла, метопролола в сочетании с триметазидином в 1-й группе была промежуточной между таковой во 2-й и контрольной группе с использованием эналаприла и метопролола без триметазидина в сочетании со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** постинфарктный период, суточное мониторирование электрокардиограммы, рамиприл, карведилол, триметазидин, эналаприл, метопролол.

Постинфарктный период характеризуется появлением различных нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Предпосылками для их возникновения являются разнообразные сочетания нарушений возбудимости и проводимости миокарда, обусловленные одновременным наличием зон некроза, повреждения и ишемии с их электрофизиологическими особенностями, нейрогуморальными влияниями и метаболическими нарушениями; механической и клапанной дисфункцией сердца; дезадаптивным ремоделированием миокарда [4,6,9,10].

В оценке эффективности проводимого лечения и прогноза течения ИБС в постинфарктном периоде необходимо учитывать данные суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ), выявляющие прогностически неблагоприятные болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда [8]. Для вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде большинством исследователей предложены β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антиагреганты тромбоцитов, статины [1,7]. В то же время патогенетически обоснованным, но малоизученным является использование в этом комплексе миокардиального цитопротектора триметазидина [2,5]. Дифференцированный выбор конкретных оригинальных препаратов из предложенных лекарственных средств в качестве составных частей схем лечения все еще недостаточен разработан.

Цель настоящего исследования — определить роль показателей СМЭКГ по Холтеру в контроле эффективности лечения разными медикаментозными схемами пациентов, перенесших Q-ИМ.

### Материал и методы

В соответствии с Хельсинкской декларацией у всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условием его проведения. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

В основу работы вошли результаты двухлетнего динамического наблюдения за 316 больными, перенесшими Q-ИМ (с января 2003 г. по июнь 2008 г.), на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкалы и клиники кардиологии Дагестанской государственной медицинской академии. В большинстве случаев диагноз ставился на основании выявления маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназа, тропонин Т или I) с использованием качественных тест-планшетов фирмы "ACON", США в постоянном сочетании с характерной для ишемического повреждения сердца клинической картиной, ЭКГ- данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента ST ≥ 0,2 mV в двух грудных или ≥ 0,1 mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальная асинергия, гипо- или акинез миокарда ЛЖ).

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности;
- возраст < 75 лет;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:*

- повторный и не-Q-ИМ;

Таблица 1

**Динамика показателей СМЭКГ на протяжении двух лет наблюдения у пациентов контрольной группы (n=103), перенесших Q-ИМ**

Показатель	18-21-й день	Через 6 мес	Через 24 мес
Эпизоды безболевой ишемии, n	3,4±0,5*	3,2±0,5*	2,9±0,3*
Эпизоды болевой ишемии, n	1,7±0,4	1,9±0,2	2,0±0,1
Длительность эпизодов безболевой ишемии, мин	6,3±1,4	5,8±1,3	4,1±1,5
Длительность эпизодов болевой ишемии, мин	11,8±2,5	9,5±3,1	7,9±1,9
Депрессия сегмента ST, мм	1,4±0,2	1,5±0,4	1,8±0,2
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	24 (23,3)	20 (19,1)	20 (17,6)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	65 (63,1)	54 (52,4)	54 (45,6)

*Примечание:* \* – статистически значимые отличия от исходных показателей ( $p < 0,05$ ) \*  $t \geq 2$ .

- фракция выброса ЛЖ < 40%;
- сопутствующие хронические обструктивные болезни легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость;
- нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий;
- клапанные пороки сердца;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин,
- отказ больных от участия в исследовании;
- невозможность проспективного наблюдения;
- участие в любом другом исследовании.

*Критерии выхода из исследования:*

а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

В течение первых трех дней после выписки из стационара (18-21-й день болезни) пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, курению, избыточной массе тела, фоновым и сопутствующим заболеваниям, исходным средним значениям почти всех показателей СМЭКГ и различавшиеся характером последующего лечения. В контрольной группе из 103 больных применяли стандартную терапию, включавшую аспирин 0,125 г/сут, симvastатин в дозе 10-20 мг/сут, метопролол в дозе 25-50 мг/сут, эналаприл в дозе 5-10 мг/сут и по показаниям – другие средства. Две группы испытуемых отличались от контрольной применением разных схем лекарственных средств взамен или в дополнение к метопрололу и эналаприлу. В 1-й группе из 107 больных в сочетании со стандартной терапией назначали триметазидин в дозе 70 мг/сут. Во 2-й группе из 106 больных использовали препараты карведилол в дозе 6,25-25 мг/сут и рамиприл в дозе 2,5-5 мг/сут в сочетании с триметазидином в дозе 70 мг/сут. Суточные дозы метопролола, эналаприла, карведилола и рамиприла в группах вмешательства титровали до достижения ЧСС в покое 50-60 в 1 мин и АД – 110/70-130/80 мм рт. ст. Испытуемое контролируемое лечение проводили в течение первого полугодия после выписки из стаци-

онара, которое мы условно считали ранним постинфарктным периодом.

Дальнейший дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении двух лет. Через шесть и 24 мес после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты, во время которых оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеврачебное и другие исследования по намеченному плану. Помимо оценки результатов общеврачебных и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин) при каждом визите всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ с помощью компьютерной программы DiaCard (ЗАО “Медиком”, Москва). Пациенты вели дневник самоконтроля, который позволял отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда. У каждого из испытуемых оценивали число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, динамику ЧСС, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали семь показателей, приведенных ниже при анализе полученных результатов.

В повторном обследовании через шесть месяцев приняли участие 99 пациентов контрольной, 104 – 1-й и 103 – 2-й групп наблюдения; через 24 месяца – соответственно 87, 94 и 96 человек. За весь период наблюдения посещение клиники прекратили 39 (12,0%) пациентов (умерли 26, по другим причинам – 13).

Полученные первичные данные подвергались математической обработке на компьютере IBM PC “Pentium-IV” с использованием электронных таблиц Excel фирмы Microsoft и пакета программ статистической обработки STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий

Таблица 2

Динамика показателей СМЭКГ на протяжении двух лет наблюдения у пациентов, перенесших Q-ИМ ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=107)			2-я группа (n=106)		
	18-21-й день (1)	Через 6 мес (2)	Через 24 мес (3)	18-21-й день (1)	Через 6 мес (2)	Через 24 мес (3)
Эпизоды безболевой ишемии, п	3,3±0,6*	3,0±0,4*	2,5±0,3*	3,5±0,4*	2,2±0,5*	1,7±0,3*
Эпизоды болевой ишемии, п	1,5±0,3	1,4±0,3	1,3±0,2	1,4±0,2	1,2±0,3	0,9±0,1*
Длительность безболевой ишемии, мин	6,1±1,2	4,3±1,1	3,9±1,2*	6,4±1,4	4,7±1,1	3,5±1,3*
Длительность болевой ишемии, мин	11,0±3,1	8,1±3,0	7,8±2,3*	11,5±1,9	8,8±3,0	7,1±1,7*
Депрессия сегмента ST, мм	1,6±0,4	1,5±0,4	1,2±0,2	1,7±0,1	1,3±0,3	0,9±0,1*
Наджелудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, п (%)	28(26,5)	25(23,8)	21(19,2)	31(29,2)	17(16,5)	11(10,8)
Желудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, п (%)	53 (49,7)	45 (42,3)	42 (39,6)	60 (53,3)	43(40,5)	31(29,1)

Примечание: \* – статистически значимые отличия от исходных показателей ( $p < 0,05$ ) \* $t \geq 2$ .

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей СМЭКГ у пациентов, перенесших Q-ИМ, в течение двух лет наблюдения ( $M \pm m$ )

Показатель	Значения в группах через 6 мес			Значения в группах через 24 мес		
	Контроль (n=103)	1-я (n=107)	2-я (n=106)	Контроль (n=103)	1-я (n=107)	2-я (n=106)
	1	2	3	1	2	3
Эпизоды с безболевой ишемией, п	3,2±0,5	3,0±0,4	2,2±0,5	2,9±0,3*	2,5±0,3*	1,7±0,3*
Эпизоды с болевой ишемией, п	1,9±0,2	1,4±0,3	1,2±0,3	2,0±0,1	1,3±0,2	0,9±0,1*
Длительность безболевой ишемии, мин	5,8±1,3	4,3±1,1	4,7±1,1	4,1±1,5	3,9±1,2*	3,5±1,3*
Длительность болевой ишемии, мин	9,5±3,1	8,1±3,0	8,8±3,0	7,9±1,9	7,8±2,3*	7,1±1,7*
Депрессия сегмента ST, мм	1,5±0,4	1,5±0,4	1,3±0,3	1,8±0,2	1,2±0,2	0,9±0,1*
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	20 (19,1)	25(23,8)	17(16,5)	20 (17,6)	21(19,2)	11(10,8)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	54 (52,4)	45 (42,3)	43(40,5)	54 (45,6)	42 (39,6)	31(29,1)

Примечание: \* – статистически значимые отличия от исходных показателей ( $p < 0,05$ ) \* $t \geq 2$ .

Манна-Уитни, для зависимых групп – t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Как следует из табл. 1, у пациентов контрольной группы в результате лечения эналаприлом и метопрололом на фоне стандартной терапии произошли некоторые положительные сдвиги результатов СМЭКГ по Холтеру. Так, несколько уменьшились число и средняя длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, а также число больных с суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами ( $p > 0,05$ ). Эти изменения, по-видимому, обусловлены некоторой стабилизацией патологического процесса

в сердце, характерной для части больных контрольной группы. В то же время другие показатели СМЭКГ не претерпевали изменений или выявлялась тенденция к их ухудшению. Например, увеличилось общее число больных с диагностически значимой депрессией сегмента ST, число эпизодов болевой ишемии. Следует подчеркнуть, что все описанные изменения, кроме касающихся безболевой ишемии миокарда ( $p < 0,05$ ), были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Иная картина (табл. 2) наблюдалась у пациентов, длительно лечившихся сочетанием триметазидина с эналаприлом и метопрололом (1-я группа) или с рамиприлом и карведилолом (2-я группа). Так, у пациентов 1-й группы достоверно снизилась средняя длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й группы, помимо

перечисленных показателей СМЭКГ, достоверно уменьшилось число эпизодов болевой и безболевой ишемии, длительность болевой ишемии ( $p < 0,05$ ).

Из табл. 3 видно, что наилучшие результаты как по результатам СМЭКГ через шесть месяцев, так и через два года, достигаются в результате полугодового лечения пациентов, перенесших Q-ИМ, сочетанием триметазидина с рамиприлом и карведилолом. Так, во 2-й группе уменьшилось число больных с депрессией сегмента ST > 1 мм, с безболевой и болевой ишемией миокарда, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, уменьшилась продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда. В 1-й группе с сочетанием триметазидина, эналаприла и метопролола результаты по клинической значимости были средними между таковыми в контрольной и 2-й группах наблюдения.

### Обсуждение

Медикаментозное лечение пациентов, перенесших Q-ИМ, направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования ИБС, осложненной нарушениями ритма и проводимости сердца, хронической сердечной недостаточностью, развитием острой коронарной недостаточности. Ранними признаками этого являются эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, своевременной регистрации которых и поиску наиболее эффективных медикаментозных комбинаций для их устранения посвящена данная работа.

Комплексное стандартное лечение пациентов в постинфарктном периоде включает применение статинов, иАПФ, БАБ, антиагрегантов и при необходимости – нитратов [4]. Определенное место в предупреждении ишемии миокарда и ее последствий занимает миокардиальный цитопротектор триметазидин [2]. Целесообразность его включения в состав медикаментозных сочетаний в период начала данного исследования была неопределенной, что побудило нас к сравнительному испытанию комбинаций: эналаприл + метопролол (контрольная группа), эналаприл + метопролол + триметазидин (1-я группа) и рамиприл + карве-

дилол + триметазидин (2-я группа). Предпочтение этим препаратам среди других аналогов отдано с учетом их фармакодинамических особенностей, экономической целесообразности, эффективности, безопасности и доступности, что в целом определяет приверженность пациентов проводимому лечению.

Наиболее эффективной нам представлялась комбинация из рамиприла, карведилола и триметазидина, которая статистически значимо в большей степени, чем другие сочетания, уменьшила число эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда, частоту экстрасистолий в постинфарктном периоде. Это позволило принять выдвинутую нами научную гипотезу, которая отличается существенной новизной. Другие сочетания также уменьшали частоту регистрации эпизодов ишемии миокарда в постинфарктном периоде, но в меньшей степени, что согласуется с результатами других авторов [3].

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что под влиянием длительной, полугодовой терапии сочетанием триметазидина с эналаприлом, метопрололом или с рамиприлом, карведилолом происходит существенное уменьшение степени ишемии миокарда, что способствует повышению его электрической стабильности.

### Выводы

1. Включение триметазидина в стандартную терапию приводит к уменьшению частоты регистрации эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у пациентов, перенесших Q-ИМ, в большей степени, чем при использовании только стандартной терапии.

2. Сочетанное применение рамиприла, карведилола и триметазидина на фоне стандартной терапии у пациентов, перенесших Q-ИМ, в течение шести месяцев постинфарктного периода способствует предупреждению развития аритмий сердца и ишемии миокарда в большей степени, чем сочетание эналаприла с метопрололом в составе стандартного лечения.

### Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Сердце 2005; 4(2): 103-7.
2. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч. II: 81-9.
3. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение // Сердце 2002; 6: 276-82.
4. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда: Руководство по кардиологии / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, Ю.М. Позднякова. М. РГМУ, 2002: 193-260.
5. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium medicum. - 2004. - Т.6. - № 5. - С.304-307.
6. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β-адреноблокаторов // Кардиология 2001; 1: 79-83.
7. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (3), ч.1: 53-60.
8. Рябыкина Г.В. Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики ишемии миокарда у больных с различной сердечно-сосудистой патологией // Сердце 2002; 1 (6): 283-92.
9. Bauer W., Ertl G. Arrhythmias during remodeling after myocardial infarction // Herz 2002; 27 (8): 876-83.
10. St John S.M., Lee D., Rouleau J.L. et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction // Circulation 2003; 107: 2577-82.

### Abstract

In total, 316 patients after Q wave myocardial infarction (Q-MI) were randomised into 3 groups. For 6 months after discharge, the control group (n=103) received standard therapy (aspirin, enalapril, metoprolol, simvastatin). Group 1 (n=107) also received trimetazidine, and Group 2 (n=106) was administered ramipril, carvedilol, and trimetazidine. At baseline, 6 months and 2 years later, 24-hour Holter ECG monitoring was performed. The combination of ramipril, carvedilol, and trimetazidine (Group 2) was the most effective in prevention of pain and painless episodes of myocardial ischemia, as well as in reduction of supraventricular and ventricular extrasystolia incidence.

The combination of enalapril, metoprolol, and trimetazidine (Group 1) was less effective than Group 2 treatment, but more effective than the therapy in the control group (enalapril, metoprolol, and standard therapy, without trimetazidine treatment).

**Key words:** Post-infarction period, 24-hour ECG monitoring, ramipril, carvedilol, trimetazidine, enalapril, metoprolol.

Поступила 21/01 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: aligadzha@yandex.ru  
Тел.: (8722) 62-42-72

[Исламова У.А. – ассистент кафедры, Гафурова Р.М. – к.м.н. ассистент кафедры, Абдуллаев А.А. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, зав. Кафедрой, Кадиева И.А. – зав. кардиологическим отделением Хасавюртовской ЦГБ, соискатель ученой степени к.м.н., Муталипов Х.М. – аспирант кафедры].

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

The screenshot shows the website interface for the Russian Cardiology Journal. The browser window title is "Российский кардиологический журнал - Windows Internet Explorer". The address bar shows "http://cardio.medi.ru/66.htm". The page content includes a navigation menu with "medi.ru", "Подробнее о лекарствах", "Кардиология", and "Российский кардиологический журнал". The main heading is "РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ" with the subtitle "Научно-практический медицинский журнал". A list of issues is provided for the years 2008, 2007, 2006, 2005, 2004, 2003, and 2002, with links for each issue number (e.g., №1, №2, №3, №4, №5, №6). On the right side, there is a logo for "MEDI.RU" and "ВНОК" (All-Russian Scientific Society of Cardiologists) with the text "Всероссийское научное общество кардиологов". Below this is the "РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:" (Editorial Board) listing several names and their roles. On the left side, there is a sidebar with "Российский кардиологический журнал" and "Информация для профессионалов здравоохранения!". At the bottom left, there is contact information for the editorial office: "Адрес Редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., 23, ГКБ №15", "Гордаеву Иванову Геннадьевичу; тел. 918-7284; e-mail: cardio-15@yandex.ru".

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕКСИКОРА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Стаценко М.Е.<sup>1\*</sup>, Евтерева Е.Д.<sup>1</sup>, Туркина С.В.<sup>1</sup>, Фабрицкая С.В.<sup>1</sup>, Спорова О.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Городская клиническая больница № 3, Волгоград

### Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с метаболическим синдромом (МС), страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса в раннем постинфарктном периоде. Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен мексикор в дозе 0,4 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель.

Показано, что дополнительное назначение цитопротектора мексикора в комплексной терапии ХСН у больных с МС способствует уменьшению ФК ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, сопровождается более выраженным антиангинальным и антиаритмическим эффектом. В составе комбинированной терапии ХСН Мексикор положительно влияет на процессы ремоделирования сердца, улучшает диастолическую функцию левого желудочка и вегетативную регуляцию сердца. Применение Мексикора у пациентов с ХСН и МС оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, снижает инсулинорезистентность, уменьшает выраженность синдрома хронического воспаления.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, Мексикор, ремоделирование ЛЖ, диастолическая функция, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен, синдром хронического воспаления.

Сочетание хронической сердечной недостаточности и метаболического синдрома является часто встречающейся клинической ситуацией. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что 45% мужчин и 18% женщин с недостаточностью кровообращения страдают метаболическим синдромом [19]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) относятся к группе высокого кардиоваскулярного риска, что объясняется большей частотой и выраженностью традиционных кардиоваскулярных факторов у лиц с МС, суммацией неблагоприятных факторов, определяющий прогноз этих пациентов. Воздействие любого традиционного фактора риска на уровень сердечно – сосудистой смертности у больных ХСН и МС многократно выше, однако особую роль играет инсулинорезистентность, лежащая в основе патогенеза МС [17]. Кроме того, отмечено, что даже при отсутствии хронической сердечной недостаточности дополнительное значение в развитии сердечно – сосудистых осложнений при МС играют особенности поражения сердца у пациентов с различными компонентами МС: электрическая нестабильность миокарда левого желудочка (ЛЖ), изменения вариабельности сердечного ритма, ишемические и структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ, а по мере увеличения числа компонентов МС увеличивается тяжесть этих нарушений [6].

Медикаментозное лечение ХСН включает семь классов лекарственных средств [13], четыре из которых – ингибиторы АПФ, бета – адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты рецепторов к АП – относятся к нейрогуморальным модуляторам. Однако, определенные клинические ситуации (каковой является сочетание ХСН и МС) диктуют необходимость применения вспомогательных средств, применение которых опосредовано особенностями формирования и прогрессирования ХСН в условиях дополнительного кардиоваскулярного риска. Метаболически активные препараты (цитопротекторы) в этом случае могут вносить дополнительный вклад в коррекцию других звеньев патогенеза прогрессирования хронической сердечной недостаточности и повышенного кардиоваскулярного риска при МС: инсулинорезистентность (ИР), системное воспаление, дислипидемию, нарушения функций вегетативной нервной системы.

Мексикор – препарат из группы производных 3-оксипиридина (ООО “ЭкоФармИнвест”, Россия). Для этого лекарственного средства характерно сочетание двух фармакологических свойств – антигипоксического и антиоксидантного. В качестве антигипоксанта Мексикор активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот (продукция того же количества АТФ при меньшем потреблении O<sub>2</sub>). В качестве антиоксиданта Мексикор снижает концен-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор	Контрольная группа – Базисная терапия
Число больных	30	30
Мужчины	21 (70%)	21 (70%)
Женщины	9 (30%)	9 (30%)
Средний возраст, лет	55,0 ± 4,7	56,4 ± 5,0
ИМ с з. Q	17 (56,7%)	12 (40%)
ИМ без з. Q	13 (43,3%)	18 (60%)
Ожирение	20 (66%)	23 (76%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	32,2 ± 2,6	32,5 ± 2,7
Сердечная недостаточность II ФК	19(63,3%)	17 (56,7%)
Сердечная недостаточность III ФК	11(36,7%)	13 (43,3%)

трацию липопероксидов в крови [10]. Фармакологические свойства Мексикора подтверждаются в клинических исследованиях по эффективности и безопасности дополнительного применения Мексикора при лечении хронической сердечной недостаточности, где было показано, что включение данного препарата в состав традиционной терапии больных ХСН приводит к уменьшению выраженности диастолической дисфункции ЛЖ как в покое, так и при статической нагрузке [12, 14, 16].

Мексикор обладает антиишемической и гиполипидемической активностью [15], что позволило успешно использовать его в комплексной терапии ишемической болезни сердца [4], стабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда [2, 3], нарушениях углеводного обмена и обмена липидов [10]. Было выявлено достоверное влияние Мексикора на реологические свойства крови [5], выраженность эндотелиальной дисфункции [10].

Отмеченные эффекты цитопротектора Мексикора позволяют позиционировать его как эффективный препарат у пациентов с ХСН в сочетании с МС. Однако исследований, посвященных комплексному изучению влияния Мексикора на морфофункциональные параметры сердца, состояние вегетативной нервной системы, липидный и углеводный обмен, инсулинорезистентность, проявления хронического системного воспаления, качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом в доступной литературе мы не встретили.

**Цель исследования** состояла в оценке новых возможностей Мексикора при его использовании в комбинированной терапии у пациентов с ХСН в сочетании с метаболическим синдромом.

**Материал и методы**

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет, ХСН II-III функционального класса по классификации

ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все включенные в исследование больные имели клинико – лабораторные проявления МС [9]. Все пациенты получали базисную терапию ХСН – бисопролол в дозе 6,8±1,7 мг/сут, эналаприл в дозе 16,3±2,7 мг/сут, аспирин 125 мг/сут, симвастатин 23,2±3,4 мг/сут, при необходимости назначались диуретики и пролонгированные нитраты.

После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й основной группы – 30 человек – в дополнение к базисной терапии назначался Мексикор в дозе 0,4 г/сутки перорально. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Тяжесть и выраженность основных симптомов ХСН определяли с помощью шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН – ШОКС [13]. В динамике исследования проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Качество жизни оценивали с помощью специфических опросников: Сиэтлского опросника качества жизни больных стенокардией [20] и Миннесотского опросника “Жизнь с сердечной недостаточностью” (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [1].

Для выявления нарушений ритма и проводимости сердца всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ).

Изучение морфофункционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии на аппарате SONOLINE G 50 (Германия). Оценивали следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗС, мм), переднезадний размер левого предсердия (РЛП, мм), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММ, г) по формуле Devereux [21], индекс

Таблица 2

**Влияние терапии на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца**

Показатель	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор (n=30)			Контрольная группа – Базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
Кол-во приступов стенокардии в нед.	3,5	3,0	-14,3	3,4	3,2	-5,9#
Кол-во таб. N <sub>i</sub> в нед.	3,5	2,9	-17,1	3,32	3,15	-5,1#
Наличие экстрасистолии, %	26,7	12,3	-14,4*	30,0	22,4	-7,6
ФК	2,83±0,09	2,37±0,09	-16,3	2,78±0,09	2,56±0,09	-7,9
ШОКС	5,2±1,2	3,3±1,1	-36,5	5,0±1,1	4,3±1,1	-15,7 <sup>#</sup>
ТШХ, м	319,3±35,6	383,3±26,3*	20	323,7±39,4	347,1±38,0*	7,2 <sup>#</sup>
ФВ, %	54,3±5,6	57,0 ±4,7	5	53,4± 6,3	55,1± 4,5	3,2
КДР ЛЖ, мм	55,6±5,3	53,96±3,8	-2,9	55,3±5,2	54,1±4,9	-2,2
КСР ЛЖ, мм	39,17±4,3	38,03±3,8	-2,9	39,0±5,07	38,07±4,7	-2,4

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

Таблица 3

**Влияние терапии на ремоделирование левого желудочка у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом**

	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор			Контрольная группа – Базисная терапия		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
НГЛЖ	56,5	60,7	4,2	55,7	58,8	3,1
КГЛЖ	23,4	21,2	-2,2	23,8	22,5	-1,3
ЭГЛЖ	14,1	13,0	-1,1	14,7	13,7	-1
КРЛЖ	6,0	5,1	-0,9	5,8	5,0	-0,8

массы миокарда левого желудочка – отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММ, г/м<sup>2</sup>). Диастолическую функцию определяли по соотношению максимальной скорости раннего пика E и систолы предсердия A, а также времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Оценку выраженности диастолической дисфункции по стадиям проводили с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [13].

Гипертрофия миокарда ЛЖ диагностировалась при значениях ИММ ЛЖ более или равных 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> для женщин [8]. Выделяли следующие виды ремоделирования ЛЖ: 1) концентрическое ремоделирование: нормальный индекс ММЛЖ и относительная толщина стенки (ОТС) >0,45; 2) концентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ и ОТС>0,45; 3) эксцентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС (<0,45) [18].

Исследование variability ритма сердца (BPC) проводили на приборе “ВАРИКАРД -1.41” (Россия). Запись осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя в положении “лежа” и во время активной ортостатической пробы (АОП). Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-III. Учитывали следующие показатели BPC: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (%) – индекс напряжения регулятор-

ных систем; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний [11].

Исследование метаболических показателей включало оценку состояния углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозотолерантный тест, базальный уровень инсулина с расчетом НОМА индекса) и липидного (общий холестерин и его фракции, триглицериды, типы гиперлипидемии по Фредриксону [7]) обменов.

Для оценки выраженности синдрома хронического системного воспаления определяли уровень hsC-реактивного белка иммуноферментным методом.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Добавление цитопротектора Мексикора к базисной терапии пациентов ХСН и МС сопровождалось улучшением клинического состояния: повышением толерантности к физической нагрузке, существенно реже наблюдались приступы стенокардии, требовавшие приема нитропрепаратов (табл. 2). Среди больных, которым назначался Мексикор, к концу исследования существенно реже регистрировались нарушения ритма по типу предсердной и желудочковой экстрасистолии

Таблица 4

Влияние терапии на диастолическую функцию левого желудочка

Типы ДД, %	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор			Контрольная группа – Базисная терапия		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
Нормальная ДФ	0	3,3	3,3	0	0	0
I	66,7	70	3,3	60	63,3	3,3
II	33,3	26,7	-6,6	40	36,7	-3,3

Таблица 5

Динамика показателей углеводного и липидного обмена

Параметр	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор			Контрольная группа – Базисная терапия		
	исходно	12 недель	Δ, %	исходно	12 недель	Δ, %
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,36 ± 0,4	5,14 ± 0,3	-4,0	5,37 ± 0,4	5,32 ± 0,3	-0,9
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 гр. Glu, ммоль/л	7,45 ± 0,6	7,31 ± 0,7	-3,1	7,47 ± 0,9	7,33 ± 0,6	-1,9
Базальный уровень инсулина, мкЕД/мл	14,82 ± 2,9	13,83 ± 3,2	-6,7	14,73 ± 3,2	14,67 ± 2,1	-0,4
Индекс Нома	3,54 ± 0,8	3,17 ± 0,8	-10,5 *	3,55 ± 0,6	3,49 ± 0,6	-1,7 #
Холестерин, ммоль/л	5,26 ± 0,88	4,9 ± 0,6	-6,8	5,3 ± 0,8	4,98 ± 0,7	-6,03
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ± 0,45	1,27 ± 0,35	-19	1,56 ± 0,39	1,47 ± 0,34	-5,8 #
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 ± 0,7	2,5 ± 0,5	-19	3,05 ± 0,9	2,9 ± 0,8	-5,0 #
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 ± 0,2	1,23 ± 0,2	17	1,04 ± 0,2	1,17 ± 0,2	12,5
ИА	4,4 ± 1,4	3,1 ± 0,6	-30	4,3 ± 1,1	3,5 ± 0,6	-18,6

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

при регистрации СМ ЭКГ (p<0,05). Результаты теста 6-ти минутной ходьбы в группе пациентов, дополнительно получавших Мексикор, улучшились на 20% vs 7,2% в контрольной группе. Различие между группами к 12-неделе лечения было достоверным.

Дополнительное назначение Мексикора привело к более благоприятным изменениям качества жизни (КЖ). На это указывает достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника (КЖ больных с ХСН) на 32,5% по сравнению с показателями до лечения vs 14% в группе базисной терапии.

По данным Сиегслского опросника (КЖ больных со стенокардией) дополнительный прием Мексикора ассоциировался с более значительным увеличением среднего балла – на 29,2% в 1-й группе, составив 62,4 балла, и на 14,4% во 2-й группе, составив 56,5 балла. Различие между группами на уровне тенденции (p<0,1).

По данным ШОКС отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности в основной группе на 36,5% vs 15,7% в группе базисной терапии (различия между группами при p<0,05).

В обеих группах по завершении исследования отмечалось уменьшение полостных размеров сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и РЛП) (табл. 2). Однако динамика этих параметров, как в основной, так и в контрольной группе была недостоверна.

Среди пациентов основной и контрольной группы исходно присутствовали все четыре варианта геометрии левого желудочка (табл. 3). В конце 12-ти недельной

комбинированной терапии с использованием Мексикора у больных ХСН и МС достоверных отличий по типам ремоделирования ЛЖ между группами выявлено не было.

У всех больных, включенных в исследование, отмечалась диастолическая дисфункция (ДД), среди которой преобладала I-я стадия диастолической дисфункции. У 3,3% больных основной группы к концу исследования восстановилась нормальная диастолическая функция. Также в основной группе отмечено увеличение доли I стадии ДД за счет снижения количества пациентов со II-й стадией. Различия между группами недостоверны (табл. 4).

Включение в базисную терапию ХСН Мексикора оказало положительное влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. В 1-й группе по окончании курса терапии у больных отмечалось увеличение среднего квадратического отклонения (SDNN) на 29,9% (с 33,13 мс до 43,3 мс; p<0,05) и уменьшение индекса напряжения (SI) регуляторных систем на 5,4% (p<0,05) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 28,8%, а SI уменьшился на 1,7% по сравнению с исходными значениями (однако так и не достигнул нормальных значений (уровня вегетативного равновесия) в обеих группах). Различия между группами не достоверны.

Прием Мексикора в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС к концу периода наблюдения сопровождался достоверным (p<0,05) уве-

Таблица 6

Типы гиперлипидемии по Фредриксону в исследуемых группах

Типы дислипидемии, %	Основная группа – Базисная терапия + Мексикор			Контрольная группа – Базисная терапия		
	исходно	через 12 недель	Δ,%	исходно	через 12 недель	Δ,%
I	1,4	1,2	-0,2	1,4	1,3	-0,1
IIa	30,0	49,6	19,6*	29,0	37,7	8,7
IIb	59,4	42,2	-17,2*	59,9	52,7	7,2
IV	9,2	7,0	-1,2	9,7	8,3	-1,4

**Примечание:** \* - достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05).

личением HF компонента спектра по сравнению с группой контроля (с 23,7±4,7 у.е до 30±5,2 у.е vs 25,6 ±5,4 у.е до 27,4 ±6,2), что говорит об усилении парасимпатических воздействий на синусовый узел. Таким образом, терапия Мексикором способствовала улучшению нарушенной автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности.

Выявлено благоприятное влияние Мексикора на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 5). К 12-й неделе исследования уровень глюкозы крови натощак у пациентов основной группы, снизился на 4%, по сравнению с таковым в контрольной группе (на 0,9%). У пациентов ХСН и МС в основной группе базальный уровень инсулина снизился на 6,7%. В контрольной группе отмечено снижение базального уровня инсулина на 0,9% (различия между группами при p<0,1).

Отмечено достоверное снижение степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) у пациентов основной группы. Индекс Нома в группе пациентов, дополнительно принимавших Мексикор, достоверно снизился на 10,5%, vs в контрольной группе – на 1,7%.

В исследовании установлено положительное влияние цитопротектора Мексикор в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов и МС на липидный профиль, что выразалось в снижении уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина липидов низкой плотности

(ХС ЛПНП). Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ТГ крови на 19% и ЛПНП – на 19% у пациентов основной группы. В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 5,8% и 5% соответственно. В обеих группах отмечено снижение индекса атерогенности. Таким образом, применение Мексикора в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов с сопутствующим МС оказывает дополнительное положительное патогенетическое влияние на липидный профиль крови за счет снижения уровня атерогенных фракций холестерина.

Благоприятное влияние включения Мексикора на липидный обмен подтверждается и при оценке типов дислипидемии пациентов исходно и по окончании исследования (табл. 6). При первичном обследовании преобладали IIa и IIb тип дислипидемии (30,0% и 59,4% соответственно), III и V типы дислипидемии выявлены не были. У пациентов ХСН и МС основной группы, дополнительно к базисной терапии ХСН получавших Мексикор, отмечено достоверное уменьшение доли больных со IIb типом дислипидемии с 59,4% до 42,2% (Δ,% , -17,2) и достоверное увеличение доли больных с IIa типом (с 30,0% до 49,9%), что, прежде всего, опосредовано снижением уровня ТГ и ХС ЛПНП.

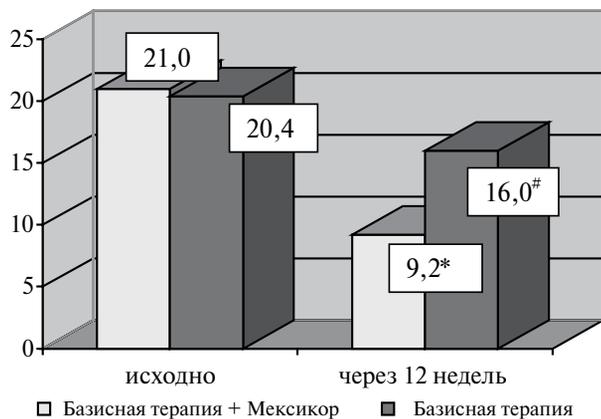
В обеих группах отмечено достоверное уменьшение выраженности системного воспаления, оцениваемого по уровню hsC-реактивного белка крови (hsCRP). В проведенном исследовании дополнительный прием Мексикора больными с ХСН и МС сопровождался достоверным снижением в 1-й группе уровня hsCRP на 56,2% vs 21,6% – во 2-й группе (рис.).

Возможность влияния Мексикора на выраженность системного воспаления, оцениваемого по уровню hsCRP в проведенном исследовании установлена впервые.

Таким образом, цитопротектор Мексикор в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов с МС оказывает патогенетическое действие на дополнительные факторы риска, влияющих на кардиоваскулярный прогноз и играющих существенную роль в механизмах развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

**Выводы**

1. У больных с ХСН в сочетании с метаболическим синдромом добавление к базисной терапии



**Рис.** Изменение уровня СРБ в исследуемых группах.

**Примечание:** \* – достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,1); # – достоверность различий между группами (p<0,05).

цитопротектора Мексикор способствует уменьшению ФК ХСН, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, сопровождается более выраженным антиангинальным и антиаритмическим эффектом.

2. Применение Мексикора в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС положительно влияет на процессы ремоделирования сердца, улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, а также вегетативную регуляцию сердечной деятельности.

### Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. Медиа Медика. 2000; 266 с.
- Богословская Е.Н., Сумин С.А., Михин В.П. Антиаритмическая активность Мексикора у больных острым инфарктом миокарда// Вестник интенсивной терапии 2005;6:6–7.
- Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. Влияние Мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда// Кардиология 2005;7:21–26.
- Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора Мексикора в неотложной кардиологии// Терапевтический архив 2004;76(4):60–65.
- Голиков А.Л., Полумисков В.Ю., Михин В.Л. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;6(2):66–74.
- Громнацкий Н.И., Петрова Г.Д. Особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у пациентов молодого и среднего возраста// Российский кардиологический журнал 2007;5:24–27.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Российские рекомендации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6) Приложение 3.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и ВНОК (третий пересмотр). Приложение 2 к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” 2008;7(6):32.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;6(2):28 с.
- Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Кремниевская В. М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие Мексикора у больных сахарным диабетом// Терапевтический архив 2006;8:67–70.
- Методические рекомендации по анализу variability сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ “коротких” записей). Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов Л.В., Чирейкин и др. М. 2001:48 с.
- Михин В.П., Савельева В.В., Григорьева Т.В. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Медицинский кардиологический журнал 2009;1: 49–56.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная недостаточность 2010; 1:3–63.
- Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А. и др. Влияние Мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки// Нижегородский медицинский журнал 2006;5:143–137.
- Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И. и др. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности Мексикора// Клинические исследования лекарственных средств в России 2004;1:24–28.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью// Российский кардиологический журнал 2009;6: 49–55.
- Chaoyang Li, Earl S. Ford, Lisa C. McGuire et al. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey// J. Epidemiol. Community. Health. 2007;61:67–73.
- Gosse P., Jullien P, Jarnier P. et al. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: with method of indexation of left ventricular mass? // Hum.Hypertens.1999;13:505–509.
- Miura Y., Fukumoto Y., Shiba N. et al. Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure// Circ. J. 2010; 9.
- Spertus J.A. Monitoring the Quality of life in patients with Coronary Artery Disease// Am. J. Cardiol. 1994; 74: 1240–1244.
- Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy// Am. Heart J. 2001;41: 334–341

### Abstract

*The study included 60 patients, aged 45–65 years, with metabolic syndrome (MS), Functional Class II–III chronic heart failure (CHF), and recent myocardial infarction (MI). The participants were randomised into 2 groups (n=30 in each). The main group received standard CHF therapy and Mexicor (0,4 g/d). The follow-up lasted for 12 weeks.*

*In MS patients, adding a cytoprotector Mexicor to complex CHF treatment was associated with CHF FC reduction, increased exercise capacity, and greater anti-anginal and anti-ischemic effects. As a part of combined CHF therapy, Mexicor facilitated myocardial remodelling regression, also improving left ventricular diastolic function and autonomic cardiac regulation. In patients with CHF and MS, Mexicor therapy improved lipid and carbohydrate metabolism, reduced insulin resistance and chronic inflammation.*

**Key words:** Metabolic syndrome, chronic heart failure, Mexicor, left ventricular remodelling, diastolic function, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism, chronic inflammation syndrome.

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: mestatsenko@rambler.ru  
Тел.: (8442) 97-31-48

Поступила 08/11 – 2010

[Стаценко М.Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Евтерёва Е.Д. – аспирант кафедры, Фабрицкая С.В. – к.м.н., ассистент кафедры, Спорова О.Е. – к.м.н., ординатор кардиологического отделения].

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ДИУРЕТИКА С ДИГИДРОПИРИДИНОВЫМИ И НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫМИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Искендеров Б.Г.<sup>1\*</sup>, Груднева Е.В.<sup>1</sup>, Сисина О.Н.<sup>1</sup>, Бурмистрова Л.Ф.<sup>2</sup>, Саушкина С.В.<sup>1</sup>

Пензенский институт усовершенствования врачей<sup>1</sup>, Пенза; Пензенский медицинский институт<sup>1</sup>, Пенза

### Резюме

Обследовано 54 больных артериальной гипертензией II степени в возрасте 42–65 лет. В исходном состоянии и через 16 недель после лечения проводились суточное мониторирование АД и доплер-эхокардиография. Больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе больные получали комбинированную терапию индапамидом и верапамилом ретард и во 2-й группе – индапамидом и амлодипином. Циркадный ритм АД в 1-й группе нормализовался у 82,8% больных и во 2-й группе – у 76,0%. Показано, что в 1-й группе комбинированная терапия наиболее эффективна у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) I типа, суточным профилем нон-диппер и гиперкинетическим типом кровообращения. Во 2-й группе выраженные сдвиги показателей наблюдались при II-III типе ДДЛЖ и гипокинетическом типе кровообращения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, индапамид, верапамил ретард, амлодипин.

Современная тактика антигипертензивной терапии предполагает широкое применение комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов, что позволяет добиться быстрого и оптимального снижения АД [1, 2]. Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия обладает выраженным органопротективным эффектом, отличается хорошей переносимостью и выгодными фармакоэкономическими характеристиками, что способствует повышению приверженности больных к лечению [3]. Эти эффекты свойственны, в первую очередь, для рациональных комбинаций препаратов, имеющих высокую терапевтическую эффективность и минимальные побочные действия компонентов. В российских национальных рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008) и Европейского общества кардиологов (2007) комбинации антагонистов кальция и диуретиков предложены как рациональные двухкомпонентные комбинации антигипертензивных препаратов. Однако спектр терапевтического применения различных комбинаций этих препаратов нуждается в уточнении [1, 4].

В последние годы в связи с изменившимися представлениями о единообразии антагонистов кальция было принято разделение этих препаратов по фармакологическим механизмам действия и терапевтическим показаниям на производные дигидропиридина и недигидропиридина [5, 6]. Это объясняется тем, что, несмотря на формально общий механизм действия антагонистов кальция, т. е. блокирование потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов L-типа, точки приложения действия производных дигидропиридина (васоселективность) и недигидропиридина (кардиоселективность) различаются [7, 8]. Следовательно, у разных производных антагони-

стов кальция механизмы гипотензивного эффекта, показания и противопоказания к применению, а также характер побочных действий принципиально различны [9]. Поэтому оценка взаимодействий производных дигидропиридина и недигидропиридина с индапамидом необходима для выбора оптимальных комбинаций с учетом разных аспектов АГ. Следует отметить, что исследования, посвященные к изучению эффективности комбинаций диуретиков и антагонистов кальция, единичны и, кроме того, сравнительных клинических исследований эффективности комбинаций индапамида с различными производными антагонистов кальция не проводилось [10].

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинаций индапамида ретард с производными дигидропиридина (амлодипином) и недигидропиридина (верапамилом ретард) в зависимости от типов кровообращения, суточного профиля артериального давления (АД) и диастолической дисфункции левого желудочка у больных умеренной АГ.

### Материал и методы

В открытое клиническое исследование включали 54 больных (30 мужчин и 24 женщины) эссенциальной АГ II степени. Возраст больных составил от 48 до 65 лет и в среднем –  $56,6 \pm 2,4$  года. Критериями исключения являлись хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК), перенесенный мозговой инсульт, синоатриальные и атриоventрикулярные блокады, беременность, нестабильная стенокардия и ложнорефрактерная АГ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена в 46,3% случаев, сахарный диабет типа 2 – в 11,1%, стабильная стенокардия напряжения I-II ФК – в 20,4% и избыточная масса тела (индекс Кетле  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) – в 31,5%.

Больные, получающие регулярно гипотензивные препараты, за 5-7 суток до начала изучаемой терапии прекращали их прием (период “вымывания”). Перед началом лечения больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы. Больным 1-й группы (29 больных) назначали комбинацию индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут с верапамилом ретард в дозе 120-240 мг/сут (в среднем  $220,7 \pm 8,2$  мг/сут). Во 2-й группе (25 больных) больные получали комбинацию индапамида ретард и амлодипина в дозе 10-20 мг/сут (в среднем  $15,6 \pm 1,2$  мг/сут). Лечение начинали с комбинации препаратов и при этом стартовые дозы верапамила ретард и амлодипина составили 120 мг/сут и 10 мг/сут соответственно. В случае необходимости дозы препаратов титровали через 3-5 суток. Больные в исследовании включались после получения их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

До и через 16 недель после лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата АВРМ-02. Интервал между измерениями АД днем составил 30 мин и ночью – 60 мин. По данным СМАД, вычисляли следующие показатели за сутки, день и ночь: величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индексы времени (ИВ) “нагрузки гипертензией” (ИВ САД, ИВ ДАД); показатели вариабельности САД и ДАД (VarСАД, VarДАД), величины утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС). В исходном состоянии, в 1-й группе тип диппер отмечался в 34,5% случаев и во 2-й группе – в 32,0% случаев. Патологические типы суточного профиля АД – нон-диппер и найт-пикер в 1-й группе выявлялись в 58,6 и 6,9% случаев и во 2-й группе – в 60,0 и 8,0% случаев соответственно.

Кардиогемодинамику изучали с помощью доплер-эхокардиографии на аппарате ALOKA 1700 SSD. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R.Devereux и соавт. [11]. Величину ММЛЖ индексировали на площадь поверхности тела, определяя индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если величина ИММЛЖ превышала  $125 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  у женщин. Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО, КСО) вычисляли по формуле L.Teicholz. Также определяли ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), фракцию выброса (ФВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), скорость циркулярного укорочения миокардиальных волокон ( $V_{cf}$ ) и размер левого предсердия (ЛП). Трансмитральный диастолический поток (ТМДП) изучали в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого и медленного кровенаполнения ЛЖ ( $V_e$ ,  $V_a$ ), их соотноше-

ние ( $V_e/V_a$ ), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока (DT) в фазу быстрого кровенаполнения ЛЖ.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statistica версии 6,0 для Windows. Для оценки достоверности различий средних показателей определяли t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Сравнительная оценка кардиогемодинамических эффектов терапии в группах выявила различие с учетом типа кровообращения. Так, в 1-й группе наиболее выраженные сдвиги показателей отмечены у больных с гиперкинетическим типом. При этом достоверно уменьшилась ЧСС на  $14 \pm 2$  уд/мин ( $p < 0,01$ ). За счет уменьшения ЧСС и УИ (в среднем на 17,1%;  $p < 0,01$ ) достоверно снизился СИ ( $3,37 \pm 0,12$  до  $2,71 \pm 0,11$  л/мин/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), а также уменьшилась ФВ ( $66,8 \pm 2,3$  до  $60,1 \pm 2,1$ %;  $p < 0,05$ ). Несмотря на уменьшение сердечного выброса, ОПСС снизилось с  $1401,8 \pm 50,7$  до  $1220,8 \pm 45,7$  дин $\cdot$ с $\cdot$ см<sup>-5</sup> ( $p < 0,05$ ). В результате, достоверно уменьшились САД и ДАД на 21,3% ( $p < 0,001$ ) и 16,9% ( $p < 0,01$ ) соответственно. При эу- и гипокинетическом типах показатели УИ, СИ, ФВ и  $V_{cf}$  изменились незначительно ( $p > 0,05$ ). Однако показатели САД, ДАД и ОПСС снизились достоверно.

Во 2-й группе, изменения показателей кардиогемодинамики во всех типах кровообращения имели аналогичную направленность, но были выраженными у больных с эу- и гипокинетическим типами. При исходно сниженной насосной функции сердца отмечено достоверное увеличение показателей УИ, СИ и ФВ: в среднем на 16,5; 15,5 и 12,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Изменения ЧСС были незначительно (от -7 до +4 уд/мин). Снижение ОПСС по сравнению с гиперкинетическим типом достоверно и составило в среднем 21,1% ( $p < 0,001$ ). Также достоверно уменьшились размеры ЛЖ – КСО и КДО: на 12,9 и 9,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). В результате объемной разгрузки ЛЖ достоверно уменьшился ИММЛЖ: с  $178,2 \pm 5,7$  до  $160,7 \pm 5,4$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Известно, что нарушение диастолического кровенаполнения ЛЖ нередко предшествует развитию ГЛЖ и сердечной недостаточности [8]. Поэтому важно изучение влияния комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином на показатели ТМДП и тем более, кардиогемодинамические эффекты изучаемых антагонистов кальция различаются. Диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) диагностировали у 51 больного (94,4%), из них у 30 (58,8%) выявлен I тип, у 8 (15,7%) – II тип (псевдонормальный) и у 13 (25,5%) – III тип (рестриктивный). Изучение динамики показателей ТМДП на фоне

Таблица 1

**Динамика эхокардиографических показателей на фоне комбинированной терапии у больных 1-й группы в зависимости от типа ДДЛЖ (M±m)**

Показатели	Верапамил ретард + индапамид ретард			
	I тип ДДЛЖ		III тип ДДЛЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	76,5±2,9	66,2±2,7*	79,1±2,6	68,5±2,2*
КДО, мл	136,8±3,6	138,4±3,4	158,5±4,5	150,1±4,2
КСО, мл	49,1±2,2	54,0±2,5	79,4±2,4	74,2±2,3
ФВ, %	64,3±2,1	59,4±2,3	53,0±1,7	55,7±1,6
Ve, см/с	82,2±2,4	97,6±2,6**	108,4±3,9	99,5±3,2
Va, см/с	103,4±3,0	85,0±2,4**	63,7±2,0	67,5±2,1
Ve/Va, %	79,7±2,6	112,7±3,8***	155,8±4,8	145,7±4,5
IVRT, мс	126,4±4,1	96,8±3,2***	83,5±3,1	96,4±3,3**
DT, мс	253,2±8,4	216,3±8,2**	198,6±6,9	225,4±7,5*
ЛП, мм	37,3±1,2	36,4±1,3	44,7±1,4	42,4±1,3

**Примечание:** достоверность различий показателей (p) до и после лечения \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001.

лечения показало наличие различий в зависимости от типа ДДЛЖ. Так, в 1-й группе более выраженные изменения показателей ТМДП отмечены у больных с I типом ДДЛЖ (табл. 1). При этом показатели Va, IVRT и DT достоверно уменьшились в среднем на 17,8; 23,4% и 14,6% соответственно. Наоборот, показатели Ve и Ve/Va увеличились в среднем на 18,7% (p<0,01) и 41,4% (p<0,001) соответственно. При III типе ДДЛЖ и на фоне урежения ЧСС (в среднем на 13,4%; p<0,05) достоверным оказалось увеличение временных показателей – IVRT и DT в среднем на 15,4% (p<0,01) и 13,5% (p<0,05) соответственно.

Во 2-й группе, наиболее выраженные сдвиги показателей ТМДП отмечены у больных с III типом ДДЛЖ. В частности, показатели Ve и Ve/Va уменьшились в среднем на 17,3% (p<0,01) и 24,6% (p<0,001) соответственно, приближаясь к нормативным величинам (табл. 2). Показатели Va, IVRT и DT, наоборот, увеличились в среднем на 18,2; 10,8 и 11,1% соответственно. Также достоверно снизились показатели КДО, КСО

и ЛП. Необходимо отметить, что у больных со II типом ДДЛЖ в 1-й группе на фоне лечения достоверно изменились временные показатели ТМДП – IVRT и DT, а во 2-й группе – преимущественно скоростные показатели – Ve и Va. Однако выраженность этих изменений уступали таковой у больных с I и III типами ДДЛЖ в соответствующих группах больных.

Изучение динамики показателей САД в сравниваемых группах выявило некоторые различия в зависимости от типа суточного профиля АД. Так, у больных-дипперов среднедневные показатели САД и ДАД в 1-й группе снизились больше, чем во 2-й группе (табл. 3). Кроме того, на фоне лечения показатели ИВСАД и ИВДАД за сутки в 1-й группе по сравнению со 2-й группой оказались ниже. Снижение средних величин ЧСС в 1-й группе оказалось достоверным как днем, так и ночью: в среднем на 14,6% (p<0,01) и 10,1% (p<0,05) соответственно. У больных с типом нон-диппер изменения показателей СНС САД, СНС ДАД, средних ночных величин САД, ДАД

Таблица 2

**Динамика эхокардиографических показателей на фоне комбинированной терапии у больных 2-й группы в зависимости от типа ДДЛЖ (M±m)**

Показатели	Амлодипин + индапамид ретард			
	I тип ДДЛЖ		III тип ДДЛЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	73,2±3,1	71,5±2,6	78,5±3,1	74,4±2,9
КДО, мл	138,0±3,5	141,4±3,8	159,4±4,2	142,0±3,8*
КСО, мл	51,4±2,3	54,7±2,2	81,3±2,5	59,1±2,0**
ФВ, %	62,4±1,9	60,6±1,8	52,4±1,9	58,7±2,1*
Ve, см/с	83,4±2,5	95,9±2,4*	109,4±3,5	90,5±2,3**
Va, см/с	101,5±3,0	88,0±2,5*	65,9±1,8	77,9±2,2**
Ve/Va, %	80,5±3,2	111,5±3,6	162,6±5,2	122,6±4,1***
IVRT, мс	124,1±3,6	98,5±3,2*	85,1±2,9	94,3±3,1*
DT, мс	250,6±7,7	228,0±7,1*	195,8±6,4	217,5±7,5*
ЛП, мм	38,0±1,4	37,5±1,2	43,9±1,5	38,2±1,3*

**Примечание:** достоверность различий показателей (p) до и после лечения \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001.

Таблица 3

## Динамика показателей САД у больных с суточным профилем АД типа диппер (M±m)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Суточные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	165,0±5,0	130,5±4,3**	166,2±4,8	134,6±3,5**
ДАД, мм рт. ст.	96,9±3,1	83,2±2,8**	97,3±3,2	84,4±2,6**
ИВСАД, %	94,5±3,2	22,6±1,4***	95,4±3,0	26,0±0,9***
ИВДАД, %	95,2±3,4	21,5±1,5***	95,7±3,3	25,1±0,8***
СНС САД, %	14,3±0,6	15,2±0,5	14,1±0,4	14,9±0,5
СНС ДАД, %	13,9±0,3	14,7±0,4	14,3±0,3	14,2±0,4
ЧСС (день), уд/мин	74,2±2,5	63,4±2,2**	75,4±2,9	72,6±2,7
ЧСС (ночь), уд/мин	58,2±1,7	52,3±1,6*	59,3±1,7	56,0±2,0
ВУП САД, мм рт. ст.	43,0±1,3	30,5±0,9**	42,3±1,4	31,4±1,2**
ВУП ДАД, мм рт. ст.	15,7±0,6	12,4±0,4*	16,2±0,5	12,5±0,4*
<b>Дневные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	173,9±5,3	135,2±4,1***	174,0±5,5	140,2±4,1***
ДАД, мм рт. ст.	106,4±3,4	87,0±2,7**	107,8±3,4	90,7±2,5**
ИВСАД, %	98,6±3,0	33,4±1,1***	98,5±3,1	35,6±1,2***
ИВДАД, %	97,8±3,2	32,5±0,9***	98,0±3,2	34,2±1,3***
Вар. САД, мм рт.ст.	15,0±0,6	12,7±0,4*	14,8±0,5	13,3±0,4*
Вар. ДАД, мм рт.ст.	8,7±0,3	7,6±0,3*	9,1±0,4	8,0±0,3*
<b>Ночные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	147,1±4,1	116,4±3,4***	148,6±4,4	120,6±3,7**
ДАД, мм рт. ст.	90,6±3,2	76,7±2,5**	91,2±2,9	78,4±2,4*
ИВСАД, %	91,5±2,8	26,0±0,8***	92,0±3,3	27,9±1,0***
ИВДАД, %	92,1±3,0	27,3±1,1***	91,8±3,0	28,1±1,2***
Вар.САД, мм рт. ст.	12,3±0,5	10,7±0,3	12,5±0,4	10,4±0,3*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	7,9±0,3	7,3±0,4	8,2±0,4	7,7±0,3

**Примечание:** достоверность различий показателей (р) до и после лечения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  и \*\*\* –  $p < 0,001$ .

и ЧСС в 1-й группе оказались выраженными, чем во 2-й группе (табл. 4). После лечения в 1-й группе тип диппер составил 82,8% и во 2-й группе – 76,0%. В обеих группах исчезли случаи типа найт-пикер, и резко уменьшилась частота типа нон-диппер. Также отмечено существенное снижение САД и/или ДАД в ночные часы (тип овер-диппер): в 1-й группе у 10,3% больных и во 2-й группе у 8,0% больных. Однако это не было связано с возникновением эпизодов нагрузки гипотензией и, объясняется более высокой физической активностью больных в дневные часы.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что различие терапевтических эффектов комбинаций диуретика с антагонистами кальция определяется отличительными фармакологическими действиями самих антагонистов кальция и это должно учитываться при дифференцированном выборе соответствующей комбинации этих препаратов.

В последнее время в многоцентровых клинических исследованиях нередко проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированных препаратов или комбинаций разных классов

гипотензивных препаратов в определенных фиксированных дозах компонентов [10, 12]. Однако в этом случае невозможно объективно оценить равноценность (сопоставимость) выбранных доз препаратов, которые сравниваются; а также с этической позиции недопустимо не достижение должного терапевтического (гипотензивного) эффекта, так как не проводится титрование доз компонентов. Поэтому оптимальным является комбинирование гипотензивных препаратов с отдельным титрованием их доз в каждом конкретном случае. И этим объясняется достижение сопоставимого и оптимального снижения АД в сравниваемых группах в нашем исследовании. Важным является то, что, несмотря на почти равную гипотензивную эффективность комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином выявлены различия других терапевтических эффектов этих комбинаций. Показано, что у больных с патологическими типами суточного профиля АД – нон-диппер и найт-пикер предпочтительно использование комбинации индапамида с верапамилом ретард, поскольку путем нейрогуморальной блокады обеспечивается преобладающее нормализация циркадного ритма АД. Также выявлено, что при I типе ДДЛЖ, обусловленной нару-

Таблица 4

Динамика показателей САМД у больных с суточным профилем АД типа нон-диппер (M±m)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Суточные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	166,0±5,0	130,5±3,6**	167,2±4,8	134,6±3,5**
ДАД, мм рт. ст.	102,9±3,6	86,2±3,1**	103,4±3,2	89,4±2,3**
ИВСАД, %	97,5±3,2	30,6±1,2***	96,4±3,4	32,7±0,9***
ИВДАД, %	96,2±3,4	28,5±1,0***	96,5±3,3	30,1±0,8***
СНС САД, %	8,7±0,3	13,9±0,4***	9,1±0,3	12,5±0,4**
СНС ДАД, %	8,6±0,3	13,2±0,4***	8,5±0,3	11,8±0,4**
ВУПСАД, мм рт.ст.	39,0±1,2	28,5±1,1**	41,3±1,4	33,4±1,2*
ВУПДАД, мм рт.ст.	14,2±0,4	11,5±0,3**	14,5±0,4	12,3±0,4*
ЧСС (день), уд/мин	73,2±2,6	66,4±2,4**	74,4±2,9	72,6±3,2
ЧСС (ночь), уд/мин	67,6±2,2	58,3±1,6**	68,2±1,7	63,0±2,3
<b>Дневные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	172,9±5,3	140,2±3,7***	173,0±5,5	142,2±3,8***
ДАД, мм рт. ст.	106,4±3,4	88,3±2,8**	105,8±3,3	90,1 ± 2,9**
ИВСАД, %	98,2±3,2	32,4±1,2***	98,5±3,4	34,6±1,4***
ИВДАД, %	97,3±3,1	30,5±0,9***	97,0±3,2	33,1±1,2***
Вар. САД, мм рт.ст.	15,6±0,5	13,3±0,4*	16,3±0,5	14,2±0,4*
Вар. ДАД, мм рт.ст.	10,7±0,3	8,5±0,3*	11,4±0,4	8,7±0,3*
<b>Ночные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	158,4±4,2	119,4±3,4***	157,5±4,4	124,6±3,1**
ДАД, мм рт. ст.	97,6±3,2	78,7±2,6**	98,2±2,7	82,4±2,5**
ИВСАД, %	98,5±2,8	28,0±1,1***	99,0±3,0	33,9±1,0***
ИВДАД, %	99,1±3,0	29,5±1,0***	98,8±3,1	35,1±1,2***
Вар.САД, мм рт.ст.	15,0±0,5	12,2±0,4**	14,6±0,6	12,4±0,5*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	10,7±0,3	8,1±0,3**	11,2±0,4	9,7±0,3*

**Примечание:** достоверность различий показателей (p) до и после лечения обозначена звездочкой: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001.

шением активной релаксации ЛЖ, именно комбинация индапамида с верапамилом ретард максимально оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока. При II и III типах ДДЛЖ, характеризующейся снижением сократимости и насосной функции ЛЖ, комбинация индапамида с амлодипином гемодинамически целесообразна и существенно улучшает диастолическую функцию ЛЖ.

Для обоснования рациональности комбинаций индапамида с антагонистами кальция необходимо учитывать взаимодействия этих препаратов. Так, у индапамида и антагонистов кальция, особенно у производных дигидропиридина имеются синергические сосудистые механизмы [7, 13, 14]. Известно, что индапамид как и антагонисты кальция снижает внутриклеточное содержание кальция, а также повышает синтез простагландина ПГЕ<sub>2</sub> и простоциклина эндотелием сосудистой стенки, является агонистом в отношении калиевых каналов клеточных мембран [14]. Кроме того, индапамид и антагонисты кальция обладают натрийуретическим действием. Еще одним важным аспектом взаимодействия индапамида и антагонистов кальция является эффект нейрогуморальной блокады [11, 15]. Известно, что антагонисты

кальция особенно производные недигидропиридина подавляют симпатoadреналовую активность и уменьшают содержание катехоламинов в крови [9, 10], а индапамид за счет усиления натрийуреза вызывает снижение реактивности сосудистой стенки к катехоламинам [2, 14].

Таким образом, синергические терапевтические эффекты антагонистов кальция и индапамида, с одной стороны, и различие фармакологических механизмов действия антагонистов кальция, с другой, являются предпосылками для потенцирования клинического эффекта и минимизации побочных действий препаратов, а также служат основанием для широкого использования комбинаций антагонистов кальция и индапамида в лечении различных аспектов АГ. Показано, что комбинация индапамида с верапамилом ретард предпочтительна при гиперкинетическом типе кровообращения, типах нон-диппер и найт-пикер циркадиального ритма АД и у больных с нарушенной релаксацией миокарда ЛЖ (I тип), комбинация индапамида с амлодипином имеет преобладающий эффект при эу- и гипокинетическом типах кровообращения и II-III типе ДДЛЖ.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские национальные рекомендации ВНОК. – М., 2008.
2. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия 2004; 4: 193–8.
3. Недогада С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. Москва, 2008.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо. М., 2004.
5. Abernethy DR., Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs // N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
6. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // JAMA. 2003; 289: 2073–82.
7. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)// Lancet 2000; 356: 366–72.
8. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method// Circulation 1977; 55: 613–18.
9. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers // Am J Med. 2004; 116: 35–43.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (EHS) and the European Society of Cardiology (ESC)// Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.
11. Lefrandi JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study// Am J Hypertens 2001; 14: 1083-89.
12. Noll G, Luscher TF. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade// Cardiology. 1998; 89: 10–15.
13. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension// JACC 2002; 39: 315–22.
14. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trial// Am J Hypertens 2002; 15: 85S–93S.
15. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic (ALLHAT)// JAMA 2002; 288: 2981–97.

## Abstract

*In total, 54 patients, aged 42–65 years, with Stage II arterial hypertension (AH) were examined. At baseline and 16 weeks after the treatment phase, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and Doppler echocardiography were performed. The patients were randomised into 2 groups: Group 1 received combined therapy with indapamide and verapamil retard, while Group 2 was administered indapamide and amlodipine. Circadian BP rhythm was normalised in 82,8% and 76,0% of the patients from Groups 1 and 2, respectively. In Group 1, combined therapy was more effective among patients with Type I left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), non-dipper circadian BP profile, and hyperkinetic circulation type. In Group 2, the therapy was more effective among participants with Type II-III LVDD and hypokinetic circulation type.*

**Key words:** Arterial hypertension, combined therapy, indapamide, verapamil retard, amlodipine.

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: iskenderovbg@mail.ru  
Факс: (8412) 96-45-44

Поступила 12/04 – 2010

[Искендеров Б.Г. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Гриднева Е.В. – аспирант кафедры, Сисина О.Н. – к.м.н., доцент кафедры, Бурмистрова Л.Ф. – к.м.н., ассистент кафедры “Внутренние болезни”, Саушкина С.В. – соискатель кафедры].

## 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](http://medi.ru)
- в виде архива для скачивания с сайта [medi.ru](http://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](mailto: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.

## НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Шугушев Х.Х.\*, Гурижеева М.В., Василенко В.М.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, кафедра госпитальной терапии, Нальчик

### Резюме

*Работа предпринята с целью оценки влияния бронхолитической терапии на структуру наджелудочковых аритмий и показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса у больных ХОБЛ. Проведено обследование 144 больных ХОБЛ и 35 лиц контрольной группы, включающее суточное мониторирование ЭКГ, регистрацию ЭКГ высокого разрешения с временным и спектрально-временным картированием предсердного комплекса.*

*Терапия теофиллином и серетидом больных со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ сопровождалась уменьшением частоты наджелудочковых аритмий. При этом лечение теотардом больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ сопровождалось увеличением среднего количества наджелудочковых экстрасистол. На фоне терапии серетидом в обеих группах и теофиллином у больных со средней степенью тяжести ХОБЛ отмечалось положительное влияние на показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса и спектрально-временных карт. Таким образом, у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца в качестве бронхолитика более целесообразным является применение серетида.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, наджелудочковые аритмии, электрокардиограмма высокого разрешения, спектрально-временное картирование зубца Р, бронхолитическая терапия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. При этом, в последние годы смертность от ХОБЛ, в отличие от других наиболее распространенных заболеваний, стремительно возрастает [8, 10]. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ является одним из важнейших факторов, влияющих на прогноз, а иногда определяющим его исход [4]. Нарушения ритма сердца (НРС) являются частым проявлением поражения сердца при бронхолегочной патологии. Ряд исследований продемонстрировали тесную взаимосвязь между нарушением функции бронхолегочной системы и возникновением различных нарушений ритма у больных ХОБЛ [5]. Показано увеличение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий от степени бронхиальной обструкции.

В то же время бронхолитическая терапия, может оказывать влияние на течение и исход НРС: с одной стороны, улучшая общее состояние больных, она может способствовать уменьшению частоты НРС, с другой стороны, меняя вегетативную регуляцию сердца и показатели электрической стабильности миокарда, может усугубить их течение. Данные о влиянии различных бронходилататоров на наджелудочковые аритмии неоднозначны [5]. При этом, в доступной литературе практически не отражены результаты действия бронходилататоров на состояние электрической стабильности миокарда предсердий (показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса, параметры спектрально-временных карт предсердного комплекса).

**Целью настоящего исследования** явилась сравнительная оценка влияния бронхолитической терапии теотардом и серетидом на структуру наджелудочковых аритмий и показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса у больных ХОБЛ.

### Материал и методы

В обследование были включены 179 человек. Основную группу составили 144 больных (54 женщины и 90 мужчин) ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы №1 г. Нальчика. Средний возраст больных составил  $47,1 \pm 1,5$  года. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц без заболеваний дыхательной и сердечно – сосудистой системы (23 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составил  $42,4 \pm 2,8$  лет. Всем пациентам было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании критериев Федеральной программы [1]. Тяжесть течения ХОБЛ оценивалась по критериям Европейского респираторного общества [9], в соответствии с которыми больные были разделены на две подгруппы: 97 (67,4%) больных со средней степенью и 47 (32,6%) – с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ.

Больные ХОБЛ были разделены на две группы. Помимо антибактериальной и муколитической терапии больным первой группы (83 пациента) с бронхолитической целью был назначен теофиллин в суточной дозе 700 мг, больным второй группы (61 пациент) – серетид в виде дозированного аэрозоля для ингаляций 25/125 мкг/доза по 2 дозы 2 раза в сутки.

Таблица 1

Динамика среднего количества нарушений ритма сердца по данным 24-часового мониторинга ЭКГ на фоне терапии теofilлином у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Средняя степень тяжести (n=59)		Тяжелая степень тяжести (n=24)	
		До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Одиночная наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	27,96±2,32	182,78±43,32 <sup>^</sup>	100,90±20,16* <sup>^</sup>	657,50±263,64 <sup>^+</sup>	1094,16±313,71 <sup>^</sup>
Парная наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	1,8±0,60	16,87±2,91 <sup>^</sup>	14,66±1,23 <sup>^</sup>	61,00±12,37 <sup>^+</sup>	131,50±19,84* <sup>^</sup>
Групповая наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	0	4,00±0,91 <sup>^</sup>	3,25±0,12 <sup>^</sup>	9,00 <sup>^</sup>	13,00
Наджелудочковая тахикардия, т/сут	1,00	2,00 <sup>^</sup>	0	3,25±0,27 <sup>^+</sup>	0
Одиночная желудочковая экстрасистолия, э/с в сут	18,29±3,54	409,67±195,43 <sup>^</sup>	176,00* <sup>^</sup>	649,50±228,97 <sup>^+</sup>	914,25±353,75 <sup>^</sup>
Парная желудочковая экстрасистолия, э/с в сут	0	0	0	2,00 <sup>^</sup>	0

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по отношению к соответствующему показателю до лечения, <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе, <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных со средней степенью тяжести.

Таблица 2

Динамика среднего количества нарушений ритма сердца по данным 24 – часового мониторинга ЭКГ на фоне терапии серетидом у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Средняя степень тяжести (n=38)		Тяжелая степень тяжести (n=23)	
		До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Одиночная наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	27,96±2,32	81,75±5,52 <sup>^</sup>	44,35±4,72* <sup>^</sup>	414,60±169,25 <sup>^+</sup>	552,20±220,52* <sup>^</sup>
Парная наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	1,80±0,60	4,50±1,20 <sup>^+</sup>	2,00* <sup>^</sup>	12,50±2,05 <sup>^</sup>	12,50±2,50 <sup>^</sup>
Групповая наджелудочковая экстрасистолия, э/с в сут	0	6,00±0,45 <sup>^</sup>	4,01±0,82 <sup>^</sup>	7,40±1,59 <sup>^</sup>	7,40±1,10 <sup>^</sup>
Наджелудочковая тахикардия, т/сут	1,00	2,00	1,00	3,25±0,53 <sup>^</sup>	3,25±0,40* <sup>^</sup>

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по отношению к соответствующему показателю до лечения, <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе, <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных со средней степенью тяжести.

Всем больным в течение первых двух дней и на 14 сутки пребывания в стационаре были выполнены спирометрия и комплексное электрокардиографическое обследование. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью носимых мониторов «Кардиотехника – 4000» (Санкт-Петербург), регистрация ЭКГ высокого разрешения с временным и спектрально–временным анализом предсердного комплекса производилась с использованием компьютерного кардиографа «KARDi» (Зеленоград, Россия). Критерием обнаружения поздних потенциалов предсердий (ППП) считали наличие как минимум двух из перечисленных параметров: F<sub>iP</sub> более 129 мс, Under5 более 33 мс, RMS20 менее 1,8 мкВ [6]. При спектрально-временном картировании (СВК) зубца Р весь анализируемый частотный диапазон был разделен на три части: до 30 Гц, 30–59 Гц и более 60 Гц. Временной диапазон был также разделен на три части: до 30 мс, от 31 до 60 мс и более 60 мс [2,7].

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и их стандартных ошибок ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних значений между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента, внутри группы – с помощью парного теста Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки взаимосвязи количественных показателей был выполнен корреляционный анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6,0 фирмы StatSoft.

### Результаты и обсуждение

При 24-часовом мониторинге ЭКГ у больных ХОБЛ отмечена существенно более высокая частота наджелудочковых аритмий по сравнению

Таблица 3

**Динамика показателей ЭКГ ВР предсердного комплекса на фоне терапии теofilлином у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)**

Параметры ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Средняя степень тяжести (n=59)		Тяжелая степень тяжести (n=24)	
		До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
FiP, мс	103,57±2,36	104,86±3,66	102,81±3,94	110,45±3,84 <sup>+</sup>	118,00±4,87 <sup>^+*</sup>
Under5 мкВ, мс	12,74±1,52	38,26±4,82 <sup>^</sup>	36,08±3,18 <sup>^</sup>	43,90±7,54 <sup>^+</sup>	46,41±2,51 <sup>^+</sup>
RMS20 мс, мкВ	4,78±0,58	3,12±0,30 <sup>^</sup>	3,31±0,31 <sup>^</sup>	2,92±0,39 <sup>^</sup>	2,17±0,45 <sup>^*</sup>
ППП, n (%)	0	3 (5,08%)	1 (1,69%)	4 (16,67%)	2 (8,33%)

**Примечание:** \* – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, ^ – p<0,05 по отношению к контрольной группе, + – p<0,05 по отношению к группе больных со средней степенью тяжести.

Таблица 4

**Динамика показателей ЭКГ ВР предсердного комплекса на фоне терапии серетидом у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)**

Параметры ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Средняя степень тяжести (n=38)		Тяжелая степень тяжести (n=23)	
		До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
FiP, мс	103,57±2,36	106,50±9,57	95,40±7,60*	111,30±4,14 <sup>^</sup>	107,19±5,08 <sup>+</sup>
Under5 мкВ, мс	12,74±1,52	35,94±3,37 <sup>^</sup>	30,12±3,27 <sup>^</sup>	41,40±4,38 <sup>^</sup>	39,90±4,55 <sup>^+</sup>
RMS20 мс, мкВ	4,78±0,58	3,38±0,40	4,02±0,76 <sup>^</sup>	2,87±0,61 <sup>^</sup>	3,01±0,67 <sup>^</sup>
ППП, n (%)	0	1 (2,63%)	0	2 (8,70%)	2 (8,70%)

**Примечание:** \* – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, ^ – p<0,05 по отношению к контрольной группе, + – p<0,05 по отношению к группе больных со средней степенью тяжести.

с контрольной группой. Экстрасистолия регистрировалась у 84 (58,3%) больных ХОБЛ, при этом более высокая частота обнаружения наджелудочковых аритмий и их количество отмечены в группе пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ. Похожие результаты получены Задионченко В.С. с соавт.(2003), где также отмечалась более высокая наджелудочковая эктопическая активность у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ [3].

На фоне приема бронходилататоров частота наджелудочковой экстрасистолии существенно снизилась – она регистрировалась у 52 (36,1%) больных. На фоне приема теofilлина экстрасистолия обнаружена у 25 (30,1%) пациентов, серетид – у 27 (44,3%) больных. При этом в подгруппах пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ частота наджелудочковых аритмий также была существенно выше.

На фоне терапии теofilлином у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ отмечается достоверное уменьшение среднего количества одиночных НЖЭ, а также некоторое уменьшение числа парных и групповых НЖЭ. В группе больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ терапия теofilлином сопровождалась достоверным возрастанием количества одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол, а также повышением числа групповых НЖЭ (табл. 1).

Терапия серетидом пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ сопровождалась уменьшением среднего количества всех наджелудочковых аритмий, при этом отмечено достоверное уменьшение среднего количества одиночных и групповых наджелудоч-

ковых экстрасистол. В группе больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ на фоне лечения серетидом происходило некоторое увеличение среднего количества одиночных наджелудочковых экстрасистол, а количество парных, групповых НЖЭ и НЖТ практически не менялось (табл. 2).

При анализе показателей ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса у больных ХОБЛ отмечены более выраженные нарушения процессов деполаризации: длительность FiP, длительность низкоамплитудных сигналов Under5 были выше, а квадрат последних 20 мс фильтрованного зубца P – RMS20 – ниже по сравнению с контрольной группой. ППП обнаружены у 10 (6,94%) больных ХОБЛ. Длительность FiP и Under5 зависела от степени тяжести ХОБЛ: более высокие показатели FiP и Under5 отмечены у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ.

В группе больных со средней степенью тяжести ХОБЛ, принимавших теofilлин, отмечено достоверное уменьшение продолжительности FiP и Under5. У пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ терапия теofilлином сопровождалась достоверным увеличением длительности FiP, а изменения Under5 и RMS20 имели недостоверный характер (табл.3). Терапия серетидом сопровождалась улучшением вышеназванных показателей ЭКГ высокого разрешения в обеих группах, но значимая динамика наблюдалась у больных со средней степенью тяжести ХОБЛ (табл.4). На фоне бронхолитической терапии отмечено снижение частоты обнаружения поздних потенциалов предсердий – они зарегистрированы только у 5 больных: у 3

Таблица 5

**Динамика среднего количества локальных пиков предсердного комплекса в различных ортогональных отведениях спектрально-временных карт у больных ХОБЛ на фоне терапии теofilлином и серетидом ( $M \pm m$ )**

Ортогональные отведения	Теofilлин				Серетид			
	Средняя степень тяжести (n=59)		Тяжелая степень тяжести (n=24)		Средняя степень тяжести (n=38)		Тяжелая степень тяжести (n=23)	
	До лечения	На фоне лечения						
X	1,20±0,05	0,74±0,04	1,73±0,07	2,47±0,27	1,07±0,09	0,52±0,05	1,88±0,17	0,82±0,13
Y	1,46±0,09	0,83±0,11	1,85±0,18	2,80±0,19	1,25±0,18	0,61±0,12	1,98±0,13	0,98±0,13
Z	1,00	0,90±0,09	1,60±0,06	2,10±0,27	1,08±0,09	0,51±0,04	1,91±0,16	0,74±0,17

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по отношению к соответствующему показателю до лечения, + –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных со средней степенью тяжести.

(3,6%) больных, получавших теofilлин, и у 2 (3,3%) больных, получавших серетид.

Неблагоприятные изменения показателей ЭКГ ВР предсердного комплекса у больных ХОБЛ, вероятно, связаны с замедлением деполяризации в миокарде предсердий, а также изменением активности отделов вегетативной нервной системы, что проявлялось увеличением длительности фильтрованного зубца P – FiP – и длительности низкоамплитудных сигналов Under5 и появлению различных наджелудочковых аритмий.

При спектрально-временном картировании зубца P локальные пики были обнаружены у всех обследованных пациентов. При этом наибольшее количество среднечастотных и высокочастотных локальных пиков отмечалось в середине и в конце предсердного комплекса.

На фоне лечения теofilлином больных со средней степенью тяжести ХОБЛ отмечено снижение общего количества локальных пиков преимущественно за счет низкочастотных и среднечастотных пиков, расположенных в начале и в середине предсердного комплекса. Терапия теofilлином больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ сопровождалась повышением количества локальных пиков всех частот, расположенных преимущественно в середине желудочкового комплекса. На фоне терапии серетидом отмечено снижение общего количества локальных пиков в группах больных как со средней, так и с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ (табл. 5).

Анализ взаимосвязи нарушений ритма сердца и параметров ЭКГ ВР предсердного комплекса у пациентов обнаружил корреляционную связь между длительностью низкоамплитудных сигналов Under5, среднеквадратичной амплитудой RMS20 и частотой наджелудочковой тахикардии ( $r=0,75$ ,  $p < 0,01$  и  $r=0,61$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

При анализе зависимости среднего количества нарушений ритма от наличия локальных пиков в различных частотно-временных зонах СВК у пациентов ХОБЛ были выявлены следующие особенности. Среднее количество наджелудочковых экстрасистол

у больных ХОБЛ было выше при наличии локальных пиков в любом из частотно-временных диапазонов. Наблюдались взаимосвязи между средним количеством наджелудочковых экстрасистол и наличием среднечастотных локальных пиков в середине и высокочастотных локальных пиков в конце предсердного комплекса. Среднее количество наджелудочковых тахикардий также было связано с наличием локальных пиков в определенных частотно-временных зонах СВК предсердного комплекса: среднее количество наджелудочковых тахикардий было выше при наличии среднечастотных и высокочастотных локальных пиков в середине и в конце предсердного комплекса.

Проанализировав прогностическое значение изменений показателей ЭКГ ВР предсердного комплекса и СВК, мы пришли к заключению, что среднечастотные и высокочастотные локальные пики, наряду с поздними потенциалами предсердий, являются отражением неоднородности деполяризации предсердий и ассоциируются с наджелудочковыми аритмиями.

### Выводы

1. Больные ХОБЛ характеризуются более высокой частотой наджелудочковых нарушений ритма сердца и их среднесуточного количества по сравнению с контрольной группой. Наджелудочковые аритмии уменьшаются на фоне терапии теofilлином и в большей степени – под действием серетида.

2. Терапия теofilлином (при средней степени тяжести ХОБЛ) и серетидом (как при средней, так и тяжелой степени тяжести ХОБЛ), оказывает положительное влияние на показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса, снижает количество локальных пиков на спектрально-временных картах, в то время как у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ терапия теofilлином сопровождается их неблагоприятными изменениями. У больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ с позиции состояния электрической стабильности предсердий в качестве бронхолитической терапии более целесообразным является использование серетида по сравнению с теofilлином.

**Литература**

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Русский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 9-34.
2. Бойцов С.А., Гришаев С.Л., Тищенко О.Л. и др. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ ВР и оценка его диагностической эффективности // Вестник аритмологии. – 1999. – №14. – С. 25-29.
3. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В. и др. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. – 2003. – №6. – С. – 88-92.
4. Сабиров И.С., Миррахимов Э.М. Состояние правого и левого желудочков сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными гипоксической легочной гипертензией // Кардиология. – 2005. – №9. – С. 90-93.
5. Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №4. – С. 51-54.
6. Электрокардиография высокого разрешения./ Под ред. Г.Г. Иванова, С.В. Грачева, А.Л. Сыркина. Москва: Триада-Х, 2003. – 304 с.
7. Boitcov S.A. Spectral-temporal mapping of P-wave and QRS complex at the healthy persons and the patients with coronary artery disease // International congress of physiological sciens. – Helsinki. – 1997. – Vol. 12. – P. 197.
8. Global Initiative for chronic obstructive lung disease home page (Accessed February I, 2007, at www.goldcopd.org.).
9. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. – National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2004. // www.goldcopd.com.
10. Jemal A., Ward E., Hao Y. et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 // J. A. M. A. – 2005. – P.294. – V.1255-1259.

**Abstract**

*The study aimed at the assessment of broncholytic therapy effects on supraventricular arrhythmia structure and high-definition ECG characteristics of atrial complex among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In total, 144 COPD patients and 35 controls underwent 24-hour ECG monitoring and high-definition ECG with time and spectral mapping of atrial complex.*

*Theophylline and seretide therapy resulted in reduced supraventricular arrhythmia incidence among patients with mild to moderate COPD. Among participants with severe COPD, theophylline therapy was associated with increased mean number of supraventricular extrasystoles. Seretide therapy in both groups and theophylline therapy in patients with moderate COPD demonstrated beneficial effects on high-definition ECG parameters of atrial complex, as well as spectral and time mapping characteristics. Therefore, seretide could be a better broncholytic choice in patients with severe COPD and supraventricular arrhythmias.*

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, supraventricular arrhythmias, high-definition ECG, spectral and time mapping of P wave, broncholytic therapy.

*Поступила 15/11 – 2010*

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: muna1947@mail.ru  
Тел.: (8662) 42-07-44

[Шугушев Х.Х. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Гурижева М.В. – к.м.н., ассистент кафедры, Василенко В.М. – к.м.н., доцент кафедры].

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕРКАНИДИПИНА, ФЕЛОДИПИНА И НИФЕДИПИНА ГИТС НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ LERCANIDIPINE IN ADULTS (LEAD)

R. Romito<sup>1</sup>, M.I. Pansini<sup>1</sup>, F. Perticone<sup>2</sup>, G. Antonelli<sup>1</sup>, M. Pitzalis<sup>1</sup>, P. Rizzon<sup>1\*</sup>  
Университет Бари, Италия<sup>1</sup>; Университет Катандзаро, Италия<sup>2</sup>

### Резюме

Целью данного многоцентрового, двойного слепого исследования с использованием параллельных групп было сравнение эффектов трех дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов – лерканидипина, фелодипина и нифедипина ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) – на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у 250 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (диастолическое артериальное давление  $\geq 95$  мм рт. ст. и  $\leq 109$  мм рт. ст.). Пациенты рандомизированно получали лерканидипин (10 мг/сут), фелодипин (10 мг/сут) или нифедипин ГИТС (30 мг/сут) в течение 4 недель. Через 4 недели терапии дозы препаратов удваивались при отсутствии ответа на лечение. Спустя 8 недель между группами лечения не было отмечено достоверных различий по уровню артериального давления. Увеличение частоты сердечных сокращений в условиях стресса, наблюдавшееся во всех трех группах как исходно, так и по окончании курса терапии, не наблюдалось во время фазы активного лечения. Частота побочных эффектов, связанных с терапией, в группах лерканидипина и нифедипина ГИТС была ниже, чем в группе фелодипина ( $p < 0,05$ ). Частота развития отеков достигала 5,5% в группе лерканидипина, по сравнению с 13,6% в группе фелодипина и 6,6% в группе нифедипина ГИТС.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) широко используются для лечения системной артериальной гипертензии. Все препараты этого класса эффективно снижают артериальное давление у больных гипертонией, как в виде монотерапии, так и в сочетании с антигипертензивными средствами иных классов [1, 2]. В частности, дигидропиридиновые (ДГП) БКК улучшают прогноз у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [3]. Кроме того, в недавно опубликованном рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [4] ДГП БКК были более эффективны, чем ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента либо бета-блокаторы, в отношении снижения систолического артериального давления (САД) у больных с гипертензией в возрасте 65–86 лет (средний возраст 77,3 года).

Лерканидипин является ДГП БКК третьего поколения и характеризуется медленным началом и большей продолжительностью действия, а также сосудистой селективностью и отсутствием отрицательных инотропных эффектов [5, 6]. Этот препарат эффективен при различных вариантах артериальной гипертензии, и его терапевтическая эффективность сходна с таковой для других ДГП БКК [7]. Лерканидипин хорошо переносится; связанные с его приемом побочные эффекты (ПЭ) аналогичны таковым при антигипертензивной терапии другими ДГП БКК [8]. В то же время, в отличие от остальных ДГП, лерканидипин

не вызывает достоверного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) как после приема первой дозы, так и при долгосрочной терапии [9, 10]. Вплоть до настоящего времени не проводилось прямых сравнений лерканидипина с другими ДГП БКК в отношении действия на артериальное давление и ЧСС.

Исследование Lercanidipine in Adults (LEAD) было проведено с целью сравнения антигипертензивной эффективности лерканидипина, фелодипина и нифедипина ГИТС у взрослых пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кроме того, в данном исследовании сравнивались переносимость трех БКК и их эффекты на ЧСС в покое и в условиях стресса.

### Методы

#### Участники исследования

В данном многоцентровом, двойном слепом исследовании с использованием параллельных групп, выполненном в Италии и Испании, были рандомизированы 325 мужчин и женщин в возрасте 31–74 лет, с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (диастолическое артериальное давление, ДАД,  $\geq 95$  мм рт. ст. и  $\leq 109$  мм рт. ст.). Восемьдесят участников, ранее получавших антигипертензивную терапию (преимущественно ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента либо БКК), были равномерно распределены между тремя группами вмешательства. Критериями исключения были уровень САД  $\geq 180$

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

	Лерканидипин (n=89)	Фелодипин (n=79)	Нифедипин ГИТС (n=82)
Пол (М/Ж)	41/48	37/42	39/43
Курильщики, n (%)	19 (21,4)	9 (11,4)	10 (12,3)
Больные диабетом (%)	17	7	10
Возраст (лет)*	57,5±9,3	55,6±8,3	58,4±8,6
Рост (см)*	164,1±9,9	166,1±8,2	165,5±9,2
Вес (кг)*	71,8±11,1	74,3±9,6	74,6±9,1
Индекс массы тела*	26,5±2,5	26,9±2,3	27,2±2,0

Примечание: ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система; \*показатели представлены в виде M±m.

мм рт. ст., данные о недавно перенесенных остром инфаркте миокарда или инсульте, застойная сердечная недостаточность (класс III-IV по NYHA), клинически значимые нарушения сердечного ритма, нарушение функции печени и почек (уровень креатинина ≥1,5 мг/дл), сахарный диабет 1 типа либо декомпенсированный диабет 2 типа, индекс массы тела >30, курение (более 10 сигарет в день), либо иные клинические состояния, способные затруднить интерпретацию результатов исследования.

Протокол исследования

После однонедельного периода “отмывания” (у 80 пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию) и двухнедельного начального периода плацебо, больные рандомизировались в группы лечения лерканидипином (10 мг/сут однократно; n=109), фелодипином (10 мг/сут однократно; n=110) или нифедипином ГИТС (30 мг/сут однократно; n=106). Через 4 недели активного лечения доза препарата

удваивалась у больных, не отвечающих на терапию, либо у лиц без нормализации артериального давления. Эта доза принималась в течение дополнительных 4 недель. При каждом визите, в утренние часы (в среднем через 24±2 ч после приема последней дозы препарата) измерялись уровни САД, ДАД и ЧСС в покое. Не менее чем за 30 минут до каждого измерения запрещалось курение и прием кофеин-содержащих продуктов. На протяжении всего исследования запрещался прием препаратов, способных повлиять на ЧСС. Запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях выполнялась у всех участников на скрининг-визите (3-я неделя), в конце начального периода (0-ая неделя) и по окончании исследования (8-ая неделя).

Во время периода “отмывания” и по окончании фазы двойного слепого лечения выполнялись стандартные лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи, определение уровней глюкозы натощак, азота мочевины, триглицеридов, холестерина, креатинина, общего билирубина, натрия, калия, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы). ЧСС измерялась при записи ЭКГ в течение 1 минуты, в покое и в условиях стресса (психо-эмоциональный и изометрический стресс). Психо-эмоциональный стресс моделировался с помощью словесно-цветового теста Струпа (Stroop Color and Word Test) либо обратного счета. Изометрический стресс моделировался с помощью динамометра (30% от максимального сжатия в течение 3 минут). Изометрическая стресс-проба проводилась через 30 минут после пробы с психо-эмоциональной нагрузкой. Для оценки воспроизводимости результатов, оба стресс-теста выполнялись за 2 недели до рандомизации и в начале исследования. Частота ПЭ, независимо от их связи с приемом изучаемых препаратов, оценивалась во всех трех группах вмешательства. ПЭ сообщались самими участниками либо регистрировались исследователями.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого участвующего центра. Исследование выполнялось согласно этическим

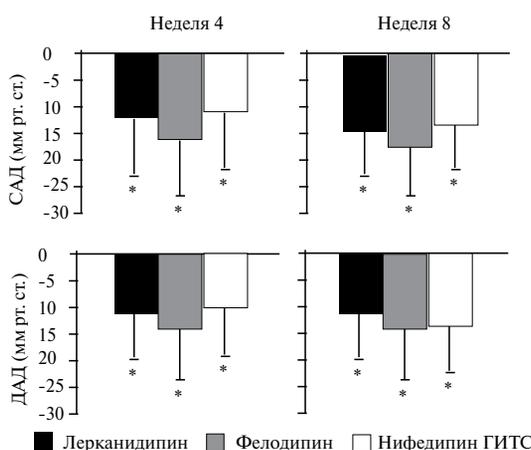


Рис. 1. Динамика артериального давления (абсолютные значения) через 4 и 8 недель терапии тремя блокаторами кальциевых каналов, по сравнению с исходным уровнем. САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система; \*p<0,01 для сравнения результатов до и после лечения данным препаратом.

Таблица 2

## Артериальное давление до и после активного лечения

	До лечения	После лечения	
		4 недели	8 недель
САД (мм рт. ст.)			
Лерканидипин 10-20 мг (n=89)	154,7±11,4	142,4±13,6*	140,5±13,4*
Фелодипин 10-20 мг (n=79)	155,1±11,5	139,7±12,7*	138,4±10,3*
Нифедипин ГИТС 30-60 мг (n=82)	155,1±12,1	143,4±12,4*	141,5±10,4*
ДАД (мм рт. ст.)			
Лерканидипин 10-20 мг (n=89)	98,7±3,4	88,0±8,0*	86,5±6,5*
Фелодипин 10-20 мг (n=79)	98,7±3,0	85,2±7,2*	85,1±6,6*
Нифедипин ГИТС 30-60 мг (n=82)	98,6±3,2	88,3±6,4*	85,7±6,9*

**Примечание:** показатели представлены в виде  $M \pm m$ ; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система; \* $p < 0,01$  для сравнения результатов до и после лечения данным препаратом.

принципам и нормам, в соответствии с Хельсинкской Декларацией и требованиями надлежащей клинической практики. Перед включением в исследование либо перед выполнением любой связанной с исследованием процедуры у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

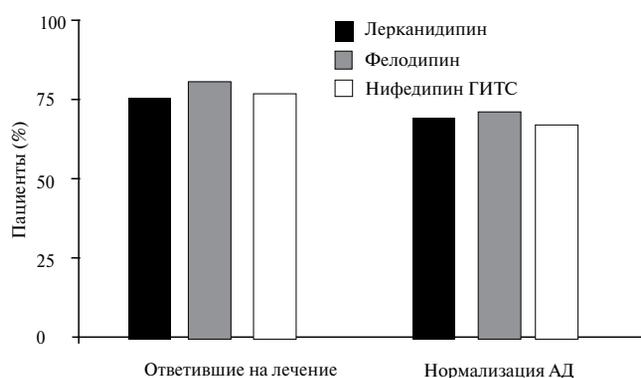
## Статистический анализ

Гомогенность исходной популяции больных была подтверждена с помощью однофакторного дисперсионного анализа для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Дисперсионный анализ также применялся для оценки уровней САД, ДАД и ЧСС. Оценка различий между группой лерканидипина и двумя другими группами была выполнена с использованием нецентрального F-распределения. Точный тест Фишера использовался для анализа показателей ответа на лечение и нормализации АД. Число пациентов с ПЭ, связанными с терапией, число случаев прекращения уча-

ствия в исследовании вследствие ПЭ и параметры ЭКГ в каждой группе лечения также анализировались с помощью точного теста Фишера.

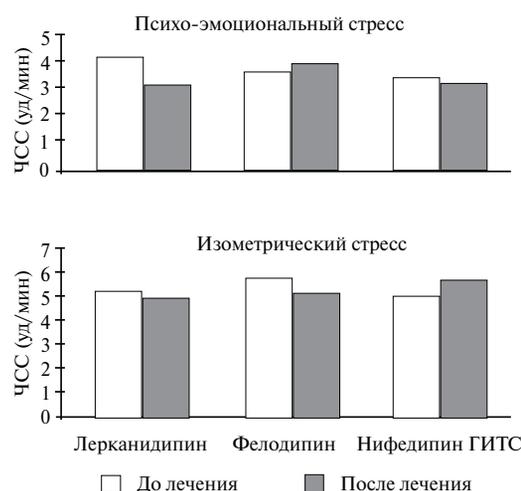
## Результаты

В анализ были включены данные 250 больных – 89 из группы лерканидипина, 79 из группы фелодипина и 82 из группы нифедипина ГИТС. Среди 325 скринированных больных, 43 не выполнили протокол исследования по различным причинам: 32 прервали участие вследствие ПЭ, 2 нарушили протокол, 8 отказались от информированного согласия, и 1 был потерян для дальнейшего наблюдения. Из оставшихся 282 пациентов, принявших участие в исследовании, 32 не были включены в анализ вследствие недостаточной приверженности терапии либо сомнительных результатов обследований. Между тремя группами терапии отсутствовали статистически значимые различия в отношении числа больных, прекративших участие в исследовании. В то же время, этот показа-



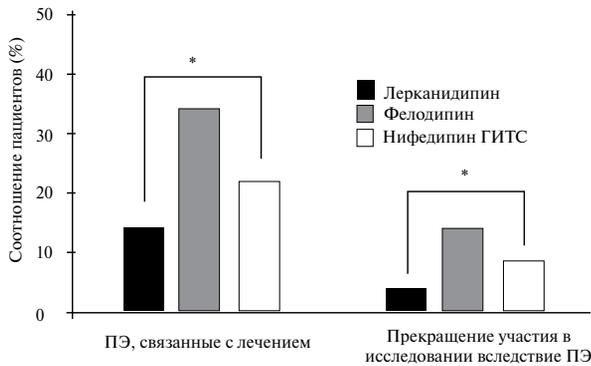
**Рис. 2.** Доля пациентов, ответивших на лечение, и больных с нормализацией артериального давления по окончании лечения каждым препаратом.

**Примечание:** ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система.



**Рис. 3.** Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) в условиях психо-эмоционального и изометрического стресса.

**Примечание:** ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система.



**Рис. 4.** Частота побочных эффектов (ПЭ), связанных с лечением, и прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ в трех группах терапии.

**Примечание:** ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система; \* $p < 0,05$ .

тель был максимальным в группе фелодипина (20/110, 18,2%) и минимальным в группе лерканидипина (10/109, 9,2%).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов были сходными во всех трех группах лечения (табл. 1). Ни для одного из изучаемых параметров не было отмечено статистически значимых различий. В то же время, число курильщиков было максимальным в группе лерканидипина. Кроме того, все группы были сопоставимы по частоте сопутствующей патологии (наиболее часто встречались нарушения углеводного и липидного обмена и артроз, равномерно распределенные среди групп вмешательства) и характеру ранее назначенной терапии. Число больных диабетом было наибольшим в группе лерканидипина. Через 4 недели активного лечения доза препаратов была удвоена у 14 больных (15,7%) в группе лерканидипина, у 1 пациента (1,3%) в группе фелодипина и у 11 больных (13,4%) в группе нифедипина ГИТС.

#### Действие препаратов на артериальное давление

Уровни САД и ДАД достоверно снижались во всех группах чрез 4 недели лечения (табл. 2) и продолжали снижаться к окончанию периода активной терапии (рис. 1). Абсолютное снижение уровня артериального давления по окончании исследования было практически одинаковым во всех трех группах. Число ответивших на лечение больных (пациенты с ДАД  $< 90$  мм рт. ст. по окончании курса лечения, либо со снижением АД не менее чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем), как и число участников с нормализацией давления (ДАД  $< 90$  мм рт. ст. по окончании курса лечения), было сходным во всех группах (рис. 2). Аналогичные результаты были получены для САД (ответом на лечение считался уровень САД  $< 140$  мм рт. ст. по окончании курса лечения, либо снижение САД не менее чем на 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем; нормализацией

САД считался уровень САД  $< 140$  мм рт. ст. по окончании курса лечения).

#### Действие препаратов на частоту сердечных сокращений в покое и в условиях стресса

До начала терапии уровни ЧСС в покое были сходными в группах лерканидипина (74,1 $\pm$ 10,3 ударов в минуту, уд/мин), фелодипина (73,8 $\pm$ 9,7 уд/мин) и нифедипина ГИТС (73,3 $\pm$ 9,4 уд/мин). Ни один из трех препаратов достоверно не увеличил ЧСС (74,9 $\pm$ 10,0 уд/мин в группе лерканидипина; 72,6 $\pm$ 9,8 уд/мин в группе фелодипина; 73,0 $\pm$ 9,7 уд/мин в группе нифедипина ГИТС). Идентичные результаты тестов с психо-эмоциональной и изометрической нагрузкой, выполненных за две недели до рандомизации и в начале исследования, подтвердили воспроизводимость полученных данных. При выполнении этих тестов регистрировалось достоверное увеличение ЧСС ( $p < 0,01$ ), выраженность которого была одинаковой во всех трех группах, как до начала активной терапии, так и по ее окончании (рис. 3). Увеличение ЧСС на фоне стресс-тестов не возрастало под действием любого из трех вариантов активной терапии.

#### Безопасность

За все время исследования не было зарегистрировано ни одного фатального случая. У одного больного в группе лерканидипина был диагностирован неопластический процесс в почках и у одного пациента в группе нифедипина ГИТС проявилась мягкая стенокардия. По мнению исследователей, у обоих пациентов это не было связано с изучаемыми препаратами. Абсолютное количество связанных с приемом БКК ПЭ было ниже в группе лерканидипина. В частности, головная боль, отеки, головокружение и утомляемость/усталость реже наблюдались у принимавших лерканидипин больных, чем у пациентов, получавших фелодипин либо нифедипин ГИТС. Ни у одного больного из группы лерканидипина не было отмечено головокружения и слабости/утомляемости. Данное исследование не обладало достаточной статистической силой для сравнения частоты отдельных ПЭ. В то же время, в группе лерканидипина частота отеков (5,5% против 13,6%), головной боли (4,6% против 13,6%) и сердцебиения/тахикардии (0,9% против 5,5%) была ниже, чем в группе фелодипина, и сопоставима с таковой в группе нифедипина ГИТС (6,6%, 6,6% и 0,9%, соответственно). Во всех случаях развития отеков, этот ПЭ регистрировался при минимальных дозах препарата, предусмотренных протоколом исследования.

Число всех ПЭ, связанных с лечением, а также число пациентов, прекративших участие в исследовании вследствие ПЭ, были достоверно ниже в группах лерканидипина и нифедипина ГИТС, чем в группе фелодипина (рис. 4). В частности, число

случаев прекращения участия в исследовании из-за развития отеков было минимальным в группе лерканидипина (1/109, 0,9%), при большей частоте в группах нифедипина ГИТС (4/106, 3,8%) и фелодипина (5/110, 4,5%).

За все время исследования ни в одной из групп лечения не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных показателей. Также не было отмечено клинически значимых изменений ЭКГ.

### Обсуждение

Результаты исследования LEAD показали, что при терапии тремя ДГП БКК – лерканидипином, фелодипином и нифедипином ГИТС – у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией достоверно и сопоставимо снижаются уровни САД и ДАД. Гипотензивный эффект, отмечавшийся через 4 недели лечения, сохранялся, либо был более выраженным через 8 недель активной терапии. Это свидетельствует о том, что антигипертензивная активность изучаемой дозы лерканидипина (10–20 мг/сут однократно) эквивалентна таковой для изучаемых доз фелодипина (10–20 мг/сут однократно) и нифедипина ГИТС (30–60 мг/сут однократно). Полученные данные подтверждают эффективность каждого из препаратов в отношении снижения артериального давления у пациентов с гипертензией [11]. В пользу этого также свидетельствует анализ показателей ответа на лечение и нормализации давления. По окончании лечения доля больных с нормализацией артериального давления была достаточно большой во всех трех группах. В то же время, увеличение дозы препарата в два раза потребовалась большему числу пациентов в группах лерканидипина и нифедипина ГИТС, по сравнению с группой фелодипина.

Число связанных с лечением ПЭ было достоверно ниже у получавших лерканидипин и нифедипин ГИТС участников, чем у принимавших фелодипин пациентов. Различия между группами лерканидипина и нифедипина не достигали статистической значимости. В целом, на основании общего числа ПЭ, числа ПЭ, связанных с лечением, и количества больных, прекративших участие в исследовании вследствие ПЭ, лерканидипин обладал лучшим профилем переносимости, несмотря на то, что в группе лерканидипина было больше курильщиц и больных диабетом (для данных категорий больных контроль гипертензии является непростой задачей). При лечении лерканидипином частота периферических отеков нижних конечностей была ниже, чем при терапии другими ДГП БКК. Это может объясняться различными механизмами: меньшим несоответствием между вазодилатацией артериол и венул вследствие менее выраженных симпатической активации и венokonстрикции [12,

13], менее выраженным увеличением проницаемости сосудистой стенки с последующей экстравазацией жидкости [13], а также продемонстрированной в эксперименте дилатацией как афферентных, так и эфферентных клубочковых артериол под действием лерканидипина [14].

Наши результаты также показали, что ЧСС в покое не увеличивалась на фоне приема трех изучаемых БКК. Ни один из вариантов терапии не изменял характер тахикардической реакции на стресс, что свидетельствует о ненарушенном нейрогуморальном контроле сердечно-сосудистого гомеостаза [15]. У принимавших лерканидипин больных тахикардическая реакция на психо-эмоциональный и изометрический стресс была менее выраженной, чем у пациентов, получавших фелодипин и нифедипин ГИТС.

Таким образом, данное исследование подтвердило антигипертензивную эффективность лерканидипина и продемонстрировало, что профиль переносимости этого препарата (на основании количества связанных с лечением ПЭ и случаев прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ) достоверно лучше, чем у фелодипина, и сопоставим с таковым для нифедипина ГИТС. Более того, было показано, что на фоне антигипертензивной терапии лерканидипином не наблюдается отрицательной динамики сердечно-сосудистых показателей.

### Благодарность

Данное исследование было выполнено при поддержке компании Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A, Италия.

### Приложение

*Ведущий исследователь:* P. Rizzon (Bari)

*Исследователи – Италия:*

F. Vacca (Lecce), A. Borghetti (Parma), G. Chesi (Castel San Giovanni), P. Congiu (Cagliari), S. D'Anna (Portogruaro), E. D'Annunzio (Pescara), P.M. Fioretti (Udine), M. Gioventù (Milano), A. Guariglia (Fiorenzuola D'Arda), G. Laurini (Dolo), G. Lotti (Genova), C. Martines (Pieve di Sacco), L. Onida (Milano), A. Parente (Foggia), F. Pellegrini (Osimo), F. Peticone (Catanzaro), F. Plastina (Cosenza), G. Solani (Terni).

*Исследователи – Испания:*

J. Benet Martí (Sant Pèrre de Rives), T. Sánchez Ruiz (Benassal), J.L. Lafuente Gutierrez (Llosa de Ranes), J.L. Llistreri Caro (Vallada), F. Pont (Hospitalet de Llobregat), M.T. Amoros Barber (Benicassim), J.G.-Andrés Ortuño (Barcelona), V. Valor Font (Beniganim), M.T. Siles Luna (L'Alcudia de Crespins), J.M. Pascual (Sagunto), J. Motero (Huevla), R. Adroer Martori (Hospitalet de Llobregat), C. Martin Cantera (Barcelona), D. Ferrer-Vidal Cartella (Barcelona), B. Enguinoa (San Andreu de la Barca), R. Viñas Vidal (Hospitalet de Llobregat), L. Comino Sillero (Villarodona).

## Литература

1. Kaplan NM. Calcium entry blockers in the treatment of hypertension // JAMA. 1989;262:817-823.
2. Opie LH. Clinical Use of Calcium Channel Antagonist Drugs / 2<sup>nd</sup> ed. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers; 1990.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. 1997;350:757-764.
4. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension // Am. J. Hypertens. 2001;14:241-247.
5. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine // J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(suppl2): S1-S15.
6. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity // Exp. Opin. Invest. Drugs. 1999;8:1043-1062.
7. Pollicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine // J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(suppl2): S31-S35.
8. Blair J, McClellan KJ. Lercanidipine a review on its use in hypertension // Drugs. 2000;60:1123-1140.
9. Ambrosioni E, Circe A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(suppl2): S16-S20.
10. Cafiero M, Giasi M. Long term (12 month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(suppl2): S4S-549.
11. Macchiarulo C, Pieri R, Chieppa Mitolo D, et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings // Cur. Ther Res Clin Exp. 2001;62:236-253.
12. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al., on behalf of the Cohort study group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives // Am J Hypertens. 2002;15:932-940.
13. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel group study // CUIT Ther Res Clin Exp, 2000;61:850-862.
14. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes // Am. J. Hypertens. 2002;15:945-975.
15. Johnson DW, Anastasiades P, Vogeles C, et al. The relationship between cardiovascular responses in the laboratory and in the field: the importance of "active coping." In: Schmidt TFH, Engel BT, Bliemchen G, eds. Temporal Variations of the Cardiovascular System. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1992:127-144.

## Abstract

*This multicenter, double-blind, parallel-group study compared the effects of three dihydropyridine calcium channel blockers (lercanidipine, felodipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system, GITS) on blood pressure and heart rate in 250 patients with mild to moderate hypertension (diastolic blood pressure  $\geq 95$  mm Hg and  $\leq 109$  mm Hg). Patients were randomized to 4 weeks of treatment with once-daily doses of lercanidipine 10 mg, felodipine 10 mg, or nifedipine GITS 30 mg. After 4 weeks of treatment, the dose was doubled in nonresponding patients. At 8 weeks, no significant differences in blood pressure were observed among the three groups. Increases in heart rate in all three groups induced by stressful conditions before and after treatment were not exacerbated during active treatment. The incidence of adverse drug reactions was lower in the lercanidipine and nifedipine groups than in the felodipine group ( $p < 0,05$ ); in particular, the incidence of edema for lercanidipine was 5,5% vs. 13% for felodipine and 6,6% for nifedipine.*

Поступила 29/10 – 2010

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПО ТЕСТУ “РАСТВОРЕНИЕ”

Рафальский В.В.\*, Лосенкова С.О., Крикова А.В., Максименкова К.И., Багликов А.Н.

СГМА – ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрава, Смоленск

Применение антитромбоцитарных препаратов является одним из самых эффективных подходов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ацетилсалициловую кислоту (АСК) используют с 70-х годов прошлого столетия и за 40 лет применения препарат не только не утратил своего клинического значения, но и до настоящего времени остается наиболее широко распространенным препаратом для профилактики тромбозов. Широкое применение препаратов АСК обозначило основную проблему, связанную с развитием нежелательных реакций, прежде всего развитие НПВС-гастропатии, которая в той или иной степени отмечается у 25% пациентов, а в 5-10% случаев может стать причиной отмены препарата [1]. Частота развития более опасной формы НПВС – гастропатии, желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) при длительном приеме АСК составляет 2-3% [2].

В развитии НПВС-гастропатии в последнее время не последняя роль отводится местному действию АСК на слизистую оболочку желудка. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток [3]. В связи с этим одним из возможных путей, направленных на повышение безопасности и переносимости АСК, является разработка желудочно-резистентных лекарственных форм АСК. Среди них наиболее рациональным представляется выбор так называемых кишечнорастворимых (КР) форм АСК, доля которых в общей структуре препаратов АСК с улучшенными кислотоустойчивыми свойствами на фармацевтическом рынке составляет 90,9%.

Технология желудочно-резистентных таблеток, а также вспомогательные вещества, входящие в их состав, способствуют растворению и высвобождению АСК в щелочной среде 12-перстной кишки. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка [4]. На отечественном фармацевтическом рынке КР формы АСК представлены в широком ассортименте препаратов. Из них 66,7% препараты отечественного производства, 33,3% – производителей зарубежных компаний. Препараты КР АСК отличаются особенностями технологии разных производителей, а также набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток. Данные фармацевтические факторы обуславливают различия фармакокинетических параметров, в частности степени растворения и высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) в желудке

и кишечнике, что в свою очередь предопределяет степень безопасности АСК в отношении слизистой оболочки желудка. С целью оценки биоэквивалентности различных КР форм АСК был проведен тест “растворение”.

### Материалы и методы

Для сравнения в исследовании использовали КР формы АСК отечественных и зарубежных фармацевтических компаний: “Аспирин®Кардио” 100 мг (Bayer AG, Германия), “Тромбо АСС®” 100 мг (Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия), “АСК-Кардио®” 100 мг (ЗАО Медисорб, РФ) и “Аспикор®” 100 мг (ЗАО Вертекс, РФ). Серия каждого наименования включала 6 таблеток.

Исследования по тесту “Растворение” проведены согласно НД 42-12959-03 Аспирин®Кардио, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100, 300 мг [5]. Недостатком принятого теста “Растворение” является отсутствие регистрации профиля высвобождения ЛВ через определенные промежутки времени. Для устранения данного недостатка нами проведен расширенный анализ высвобождения АСК через короткие интервалы времени.

Каждую таблетку помещали в среды, соответствующие рН желудочного и кишечного содержимого. В качестве среды растворения 1 (соответствующей кислой среде желудка) использован 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. Для приготовления среды растворения 2 (соответствующей щелочной среде кишечника) к 750 мл среды растворения 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера и доводили рН до  $6,8 \pm 0,05$  с помощью 25% раствора натрия гидроксида. Основная процедура исследования проходила в несколько этапов с применением тестера растворимости “лопастная мешалка” DT-700 Erwesa (Германия) с предварительно заданными параметрами: скорость вращения лопастей – 50 об/мин,  $t = 37 \pm 0,5$  °С, расстояние лопастей до таблетки 2 см.

В каждый из 6 сосудов вносили 750 мл среды растворения 1, куда помещали таблетку. Через заданные интервалы времени – 20, 40, 60, 80, 120 мин от начала исследования – осуществляли отбор проб по 5 мл без возобновления среды 1. Фильтровали через мембранный фильтр (величина пор 8 мкм) и далее определяли количественное содержание АСК на спектрофотометре СФ-2000-02. Регистрировали оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора 1 в кювете с толщиной слоя 10

Таблица 1

**Высвобождение АСК в кислой и щелочной среде**

Среда растворения	Время растворения, мин	Количество АСК, перешедшей в раствор, %			
		АСК-Кардио, 100 мг	Аспирин®Кардио, 100 мг	Тромбо АСС, 100 мг	Аспикор, 100 мг
0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (среда 1)	20	2,89±0,11	2,92±0,31	2,40±0,21	3,46±0,08
	40	3,91±0,41	3,53±0,35	3,83±0,39	3,98±0,27
	60	5,09±0,52	4,31±0,18	4,78±0,29	4,49±0,31
	80	6,03±0,46	5,27±0,56	5,95±0,60	5,34±0,58
	120	8,18±0,41	7,66±0,30	8,15±0,19	6,44±0,67
Буферный раствор рН 6,8±0,05 (среда 2)	5	25,66±2,79	30,01±1,07	28,06±2,89	30,51±3,09
	10	32,69±3,25	32,92±2,41	30,51±3,05	36,43±3,89
	20	39,86±0,35	38,18±1,65	43,00±4,38	43,38±4,55
	30	46,23±1,34	47,56±2,12	51,90±5,56	52,39±4,03
	45	62,93±1,24	67,12±1,51	65,88±1,46	71,46±1,53
	60	75,37±1,68	73,94±2,00	75,40±1,63	79,30±4,75
	90	85,01±2,36	84,64±4,51	85,56±2,38	90,54±3,47

мм с максимумом поглощения 280 нм (диапазон волн 200 – 380 нм), используя в качестве раствора сравнения среду растворения 1. Через 120 минут от начала испытания после последнего отбора проб среды 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера с доведением рН до 6,8±0,05 с помощью 25% раствора натрия гидроксида. Через заданные интервалы времени – 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 мин от момента замены среды растворения 1 на среду растворения 2 (фосфатный буфер) отбирали пробы без возобновления среды для количественного определения высвободившегося в раствор лекарственного вещества. Каждая отобранная проба (5 мл) профильтрована через мембранный фильтр с величиной пор 0,8 мкм. Оптическую плотность испытуемого раствора определяли аналогичным образом в максимуме поглощения 265 нм, используя в качестве раствора сравнения среду растворения 2.

На основании полученных данных строились профили высвобождения АСК из таблеток разных производителей в кислой и щелочной средах, которые подвергались статистической обработке. Для количественных показателей каждой серии исследуемых таблеток определяли интервал вариации (минимум и максимум) и среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, а также стандартную ошибку среднего.

Результаты испытания сопоставляли с требованиями нормативной документации НД № 42 – 12959 – 03. Согласно данным требованиям, в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты (среда растворения 1) через 120 минут в раствор может перейти не более 10% от заявленного количества АСК и не менее 75% от заявленного количества АСК должно перейти в раствор через 90 минут в фосфатном буфере (рН = 6,8). В случае, если величина растворения у одной из 6 таблеток на разных стадиях исследования не соответствовала требованиям нормативных документов, то подвергали анализу еще 6 таблеток каждого наименования.

**Результаты**

Статистическая обработка полученных данных, представленных в табл.1, показала, что КР таблетки АСК разных производителей принципиально не отличались друг от друга по характеру высвобождения лекарственного вещества из таблеток. В кислой среде из таблеток каждой исследуемой серии через 120 минут высвобождалось не более 10% от заявленного количества АСК, в щелочной среде (рН = 6,8) – не менее 75% от заявленного количества через 90 минут, что соответствует требованиям нормативной документации НД №42 – 12959-03.

По результатам исследования в кислой среде показатели растворимости таблеток разных серий варьировали в пределах, установленных нормативной документацией. На рис.1 графически представлена

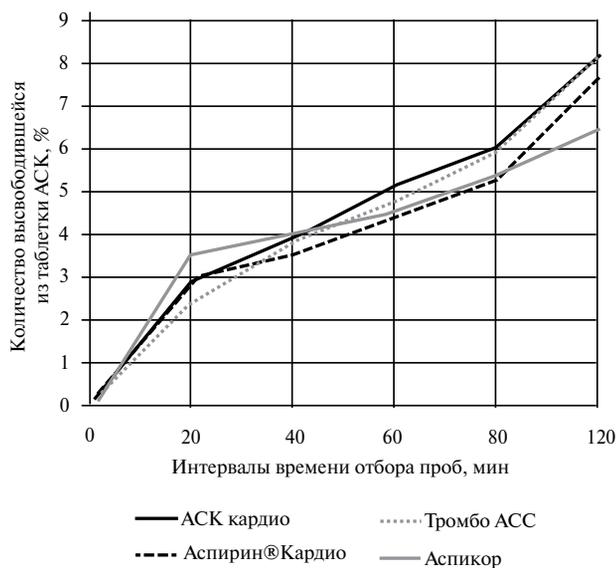


Рис. 1. Профиль высвобождения АСК в кислой среде из таблеток разных производителей.

Таблица 2

**Отклонение показателей высвобождения АСК из разработанных КР таблеток различных производителей от требований нормативных документов**

Среда растворения	Время растворения, мин	Доля случаев отклонения от требований НД, %			
		АСК-Кардио, 100 мг	Аспирин®Кардио, 100 мг	Тромбо АСС, 100 мг	Аспикор, 100 мг
0,1 М раствор кислоты хлороводородной	20	-	50,0	-	-
	40	33,3	33,3	33,3	-
	60	50,0	-	-	-
	80	-	33,3	50,0	50,0
	120	-	-	-	33,3
Буферный раствор рН 6,8±0,05	5	50,0	-	50,0	50,0
	10	33,3	-	50,0	50,0
	20	-	-	50,0	50,0
	30	-	-	33,3	-
	45	-	-	-	-
	60	-	-	-	-
	90	-	-	-	-

динамика высвобождения АСК из КР различных производителей в кислой среде.

Наиболее чувствительными к воздействию кислой среды оказались таблетки АСК-Кардио и Тромбо АСС. Через 120 минут в кислой среде высвободилось 8,18% АСК из таблеток АСК-Кардио, из таблеток Тромбо АСС – 8,15% соответственно. Наименьшее количество АСК перешло в кислый раствор при испытании таблеток Аспикор – 6,44 %. Однако следует отметить, что на ранних стадиях эксперимента (интервалы отбора проб через 20, 40 мин) серия таблеток Аспикор оказалась менее устойчивой к действию 0,1М раствора кислоты хлористоводородной. При этом средние показатели растворимости превышали значения других исследуемых препаратов (3,46% и 3,98% соответственно).

Доля лекарственного вещества, перешедшего через 120 мин в кислый раствор из таблеток Аспирин®Кардио, составила 7,66 %. Показатели высвобождения в кислой среде АСК из таблеток Аспирин®Кардио были стабильно низкими на протяжении всего периода эксперимента. В пробах, отобранных при исследовании таблеток Аспирин®Кардио через 20, 40, 60, 80 мин, количественное содержание АСК было ниже, чем у других исследуемых препаратов. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о более высоком профиле безопасности таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор в отношении слизистой оболочки желудка.

В щелочной среде, согласно данным исследования, вариабельность показателей растворимости среди таблеток разных производителей была менее выражена. На протяжении всего периода эксперимента в фосфатном буфере таблетки разных производителей демонстрировали сопоставимые результаты (рис. 2).

На заключительном этапе эксперимента профиль растворимости таблеток несколько изменился. Анализ

отобранных через 90 минут проб для количественного определения высвободившегося в раствор лекарственного вещества показал, что более высокие значения количественного содержания АСК в щелочной среде оказались при исследовании таблеток Аспикор (90,54%). Остальные препараты на заключительной стадии эксперимента продемонстрировали сопоставимые показатели растворимости в щелочной среде. Из таблеток АСК-Кардио, Аспирин®Кардио и Тромбо АСС в щелочной раствор, спустя 90 минут, перешло 85,1%, 84,64% и 85,56% лекарственного вещества соответственно.

Обращает на себя внимание, что в ходе исследования для некоторых таблеток на разных стадиях результаты не удовлетворяли требованиям НД по значениям норм допустимых отклонений при определении количественного содержания АСК. В том случае, если величина растворения у 1 из 6 таблеток превышала 10%, то подвергали анализу еще 6 таблеток каждого наиме-

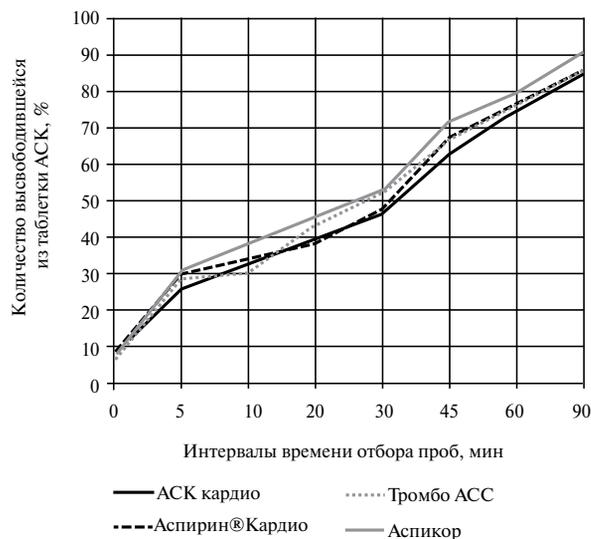


Рис. 2. Профиль высвобождения АСК в щелочной среде из таблеток разных производителей.

нования. Анализ отклонений показателей высвобождения АСК от требований нормативной документации показал, что наиболее часто дополнительное проведение эксперимента требовалось для таблеток Аспикор и Тромбо АСС (табл. 2). В пробах, отобранных через 80 минут от начала эксперимента в кислой среде, 50% таблеток Аспикор и ТромбоАСС не отвечали требованиям нормативной документации. Через 120 минут в кислой среде из таблеток Аспикор в 33,3% случаев величина растворения превышала 10%. Наиболее стабильные показатели соответствия растворимости требованиям НД в кислой среде от серии к серии оказались у таблеток Аспирин®Кардио. Повторное испытание для данного препарата требовалось только на ранних стадиях эксперимента. Через 120 минут количество АСК, перешедший в раствор из всех 6 образцов таблеток Аспирина®Кардио, соответствовало требованиям НД.

В щелочной среде дополнительное проведение исследования требовалось значительно чаще. При этом таблетки серии Аспикор и ТромбоАСС вновь продемонстрировали наименее стабильные из всех препаратов показатели качества. В отобранных через 5, 10, 20 минут пробах 50% таблеток Аспикор и ТромбоАСС не отвечали требованиям нормативной документации. Наиболее стабильные и качественные величины растворения оказались у таблеток Аспирин®Кардио. В щелочной среде на всех этапах взятия проб только в группе таблеток Аспирин®Кардио показатели растворимости для всех образцов были стабильны и не требовали повторного проведения испытания.

### Обсуждение

Развитие проявлений НПВС-гастропатии является одним из факторов, сдерживающих широкое использование АСК как антитромботического средства. Причем в последнее время уделяется внимание не только “большим” проявлениям гастропатии (кровотечения из ЖКТ), которые приводят к отмене препарата лечащим врачом, но и “малых” (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др.), которые являются причиной низкой комплаентности к терапии [6]. По данным зарубежной литературы, после года терапии АСК отмена приема препарата по разным причинам, в первую очередь вследствие развития НПВС-гастропатии, встречается в 18% случаях [7]. В свою очередь, низкая приверженность к длительному приему АСК ассоциируется с повышением риска возникновения неблагоприятных сосудистых событий. Мета-анализ 6 рандомизированных исследований, объединивший 50279 пациентов убедительно показал, что пациенты с низкой приверженностью лечению АСК имеют значительно больший риск развития неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами, следующими всем предписанным рекомендациям (отношение шансов – 3.14 [ДИ – 1.75–5.61],  $p=0.0001$ ) [8].

Существуют исследования, в которых было установлено снижение частоты развития НР после замены обычного АСК на КР форму [9]. В этом свете представляет интерес анализ представленных на фармацевтическом рынке препаратов КР АСК, отличающихся особенностями технологии и набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток.

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что формально все изученные препараты соответствовали требованиям фармакопейной статьи НД 42-12959-03. В то же время препараты имели отличия, особенно, если проводился расширенный анализ высвобождения АСК по времени. Наиболее стабильные показатели растворимости в разных средах характерны для таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор. Таблетки данных препаратов в сравнении с другими исследуемыми препаратами в меньшей степени высвобождают ЛВ в кислой среде. В щелочной среде показатели растворимости таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор сопоставимы или превышают таковые у других исследуемых препаратов. В клинической интерпретации это может означать, что таблетки данных производителей в условиях кислой среды желудка менее подвержены воздействию хлористоводородной кислоты желудочного сока. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о возможно более высоком профиле безопасности в отношении слизистой желудка КР таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор.

Кроме того, в ходе исследования учитывалось количество случаев отклонения от требований нормативной документации, что требовало проведения повторного эксперимента и косвенно определяло качество исследуемых препаратов. Оказалось, что доля случаев отклонения результатов от требований нормативной документации у отдельных препаратов была различной. Наиболее часто дополнительным испытаниям подвергали таблетки Тромбо АСС и Аспикор. Напротив, наиболее стабильные количественные показатели демонстрировали таблетки Аспирин®Кардио, что значительно реже требовало проведения повторных экспериментов.

### Заключение

Все четыре исследуемых препарата КР АСК – Аспирин®Кардио, АСК-Кардио, Аспикор, Тромбо АСС – соответствуют требованиям фармакопейной статьи. Расширенный по времени анализ фармакокинетики исследуемых препаратов показал, что наибольшей стабильностью показателей растворения в кислой среде желудка отличаются таблетки Аспирин®Кардио и Аспикор, а в щелочной среде кишечника – Аспирин®Кардио. Таблетки Аспирин®Кардио на всех стадиях исследования соответствовали требованиям нормативной документации и значительно реже требовали повторного проведения эксперимента.

### Литература

- 1 Lanas A: Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Epidemiology of gastrointestinal events// Dig Liver Dis 2001;33 Suppl 2: S29-34.
- 2 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW: The gastrointestinal toxicity of aspirin: An overview of randomised controlled trials// Br J Clin Pharmacol 1993;35:219-226.
- 3 Tarnawski A, Stachura J, Gergely H. et al.: Gastric microvascular endothelium: A major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat// Eur J Clin Invest 1990;20:432-440.
- 4 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al.: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // Lancet 1996;348:1413-1416.
- 5 Sharland M, on behalf of the SPS: The use of antibacterials in children: A report of the specialist advisory committee on antimicrobial resistance (sacar) paediatric subgroup// J Antimicrob Chemother 2007;60: i15-26.
- 6 Fries JF, Williams CA, Bloch DA. et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models// Am J Med 1991;91:213-222.
- 7 Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle BD, et al.: Long-term adherence with cardiovascular drug regimens // Am Heart J 2006;151:185-191.
- 8 Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al.: A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease// Eur Heart J 2006;27:2667-2674.
- 9 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;92:501-521.

*Поступила 03/11 – 2011*

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

[Рафальский В.В. (\*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, Крикова А.В. — к.ф.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Лосенкова С.О. — к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Багликов А.Н. — клинический ординатор каф. клинической фармакологии].

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ишмурзин Г.П.<sup>1\*</sup>, Подольская А.А.<sup>1</sup>, Бондарев А.В.<sup>2</sup>

Казанский государственный медицинский университет<sup>1</sup>; Городская больница скорой медицинской помощи №1<sup>2</sup>, Казань

### Резюме

*Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — лидирующая причина смертности в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации. ОИМ вызывается разрывом или изъязвлением атеросклеротической бляшки, которые приводят к окклюзирующему коронарному тромбозу. Тромболитическая терапия (ТЛТ) является одним из самых распространенных и доступных медикаментозных способов устранения стойкой окклюзии коронарной артерии недавно сформировавшимся тромбом. В многочисленных известных международных многоцентровых рандомизированных исследованиях, охвативших десятки тысяч пациентов во всем мире, были показаны высокая эффективность и абсолютный успех системной тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда (ОИМ), продемонстрировавшие определяющую роль раннего проведения тромболитика (GISSI I, 1986; ISIS 2, 1988; AIMS, 199 GUSTO I8 III, 1993–1997). Ранняя ТЛТ оказывает положительное влияние на электрическую стабильность миокарда, предупреждает развитие гемодинамических осложнений и ремоделирования, уменьшая тем самым вероятность инвалидизации и уровень летальности пациентов.*

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, инфаркт миокарда.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — лидирующая причина смертности в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации. Известно, что более половины больных ОИМ в возрасте до 65 лет погибает до начала терапии. ОИМ вызывается разрывом или изъязвлением атеросклеротической бляшки, которые приводят к окклюзирующему коронарному тромбозу. Восстановление антероградного кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) сохраняет миокард и уменьшает летальность [8]. В клинической практике реперфузия может быть достигнута посредством первичной ангиопластики или назначением тромболитической терапии, каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки.

Первичная ангиопластика не только восстанавливает антероградный кровоток, но и устраняет стеноз в ИСА. Успешная ангиопластика гемодинамически значимого стеноза также уменьшает риск появления возвратной ишемии и повторного инфаркта миокарда, что было доказано в исследованиях PRAGUE, 2002; DANAMI-2, 2003.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) является одним из самых распространенных и доступных медикаментозных способов устранения стойкой окклюзии коронарной артерии недавно сформировавшимся тромбом. Прекращение кровотока по коронарной артерии приводит к возникновению типичной для ишемии миокарда боли в грудной клетке в покое (или ее эквивалентов), которая не исчезает после применения нитроглицерина и сопровождается появлением на ЭКГ подъемов сегмента ST. В ранние сроки заболевания такую форму обострения ИБС называют острым коронарным синдромом с подъемами сегмента ST или инфарктом миокарда (ИМ) с подъемами сегмента ST (ИМПСТ) [9,10,11]. При

ИМПСТ необходимо как можно быстрее, полноценно и стойко восстановить проходимость коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ. От того, насколько успешным окажется это первоначальное лечение, во многом зависят глубина и протяженность формирующегося ИМ, а также исходы заболевания [24].

В двух исследованиях (TIMI — ПИВ и OASISregistry) сравнивалась эффективность консервативной терапии и инвазивного метода лечения, которые показали себя в равной степени эффективными. Исследование TIMI-III В стало первым контролируемым исследованием, в котором 1473 больных с ИМПСТ были рандомизированы к ранней инвазивной и ранней консервативной тактике лечения. Доля больных с неблагоприятными исходами (смерть и/или ИМ) за 6 недель составила 7,2% в группе инвазивного и 7,8% в группе консервативного лечения ( $p=0,69$ ). Отсутствие преимуществ у какого-либо из подходов сохранялось и через год наблюдения (10,8 и 12,2% неблагоприятных исходов соответственно). Таким образом, ранняя инвазивная стратегия не имела явного преимущества перед консервативной при оценке влияния на конечный результат. Однако был зарегистрирован явный симптоматический эффект: больные, рандомизированные к раннему инвазивному лечению, выписывались достоверно раньше.

На сегодняшний день критерием начала ТЛТ в клинических рекомендациях предлагается учитывать подъемы сегмента ST  $\geq 1$  мм или  $\geq 2$  мм в отведениях V1-V3 и  $\geq 1$  мм в других отведениях [4,5,6,14,17] при том, что они должны выявляться не менее, чем в двух смежных отведениях ЭКГ, а также остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса.

Стрептокиназа – не прямой активатор плазминогена, выделенный из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка; активирует плазминоген, как связанный с тромбом, так и циркулирующий в крови. В результате из-за возникновения системной плазминемии снижается уровень фибриногена, плазминогена, факторов свертывания крови V и VIII и возникает системная гипокоагуляция, сохраняющаяся некоторое время после прекращения введения препарата [14,21]. При введении препарата возможно возникновение артериальной гипотензии, что связывают с образованием брадикинина. В/в инфузия стрептокиназы обеспечивает более частое восстановление кровотока по артерии, кровоснабжающей зону ИМ (в среднем 48, 51 и 70% через 60, 90 и 120-180 мин после начала введения фибринолитика в сравнении с 15, 21 и 24%, соответственно, в отсутствие ТЛТ) [13]. В многочисленных исследованиях, выполненных 1984-1992 гг., включавших такие крупные, как GISSI-1 (11802 человек), ISIS-2 (17187 человек), ASSET (5012 человек) и EMERAS (4534 человека) была доказана клиническая целесообразность в/в введения стрептокиназы у широкого спектра больных с ИМПСТ в дозе 1,5 млн. ЕД в течение 60 мин (снижение смертности при приемлемой частоте серьезных кровотечений, включая внутричерепные) [9,15,16]. Соответственно, именно такой способ введения препарата рекомендуется для широкого клинического использования.

В последние годы получает распространение применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – сериновой протеазы, идентичной природному эндогенному активатору плазминогена, синтезируемому эндотелием сосудов (алтеплаза, ретеплаза, тенектаплаза) [2,3,6,7,17,20]. Коммерчески доступные рекомбинантные формы тканевого активатора плазминогена представлены преимущественно одноцепочечной молекулой (алтеплаза) и преимущественно двухцепочечной (дуптеплаза). Дуптеплаза в первоначальных клинических исследованиях не продемонстрировала преимущества перед стрептокиназой и ее использование было прекращено [14,20].

Уникальным свойством препарата Актилизе (алтеплаза) является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Алтеплаза не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на ее введение встречаются редко. При внутривенном введении алтеплаза относительно неактивна, быстро распределяется и через 20 мин в плазме сохраняется менее 10% от ее первоначального количества. Исследование TIMI продемонстрировало более высокую тромболитическую активность алтеплазы по сравнению

со стрептокиназой [23]. Аналогичные результаты представлены и в работе С.Г. Калининой [2]. В остром периоде ИМ алтеплаза быстрее и чаще вызывает лизис окклюзирующего тромба в инфарктсвязанной коронарной артерии [22]. Алтеплаза более эффективна в снижении ранней смертности у больных ИМ, чем стрептокиназа, однако, чаще вызывает внутривенные кровоизлияния.

Сравнение исходов ТЛТ с применением стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена первоначально было проведено в двух крупных исследованиях GISSI-2 (20891 больной) и ISIS-3 (41299 больных) [12,13].

Преимущество алтеплазы перед стандартным введением стрептокиназы было доказано в крупном клиническом исследовании GUSTO-1, включавшем 41021 больных, результаты которого были опубликованы в 1993 г.[18]. В отличие от предшествующих исследований, алтеплаза в дозе  $\leq 100$  мг, подобранной по весу, вводилась в нем не за 3, а за 1,5 ч (ускоренный – accelerated или front-loaded режим введения) и сочеталась с в/в инфузией НФГ. Было показано, что эти изменения способствуют более эффективному восстановлению кровотока по коронарной артерии [19]. В дальнейшем именно такой режим использования алтеплазы был рекомендован к широкому применению и стал эталоном сравнения с новыми фибринолитиками.

Наиболее вероятной причиной преимущества алтеплазы, вводимой в течение 90 мин, перед стрептокиназой является более быстрое и полноценное восстановление проходимости коронарной артерии, которая кровоснабжает зону ИМ. Так, в ангиографическом исследовании, выполненном на большом количестве больных (2431 человека), включенных в GUSTO-1, установлено, что частота ранней (в первые 90 мин) реканализации коронарной артерии при ускоренном введении алтеплазы в сочетании с в/в НФГ достоверно выше, чем у получавших стрептокиназу с п/к или в/в НФГ, а также комбинацию фибринолитиков (81, 54, 60 и 73%, соответственно) [17]. При использовании алтеплазы чаще удавалось рано восстановить нормальный кровоток по сосуду – 3 степени по критериям TIMI (54% против менее 40% в других трех группах больных;  $p < 0,001$ ), а частота реокклюзий не увеличивалась. При этом фракция выброса левого желудочка была выше у больных с успешной реканализацией коронарной артерии, а самые высокие значения определялись при полноценном восстановлении кровотока. Аналогичная закономерность отмечена для смертности на протяжении ближайшего месяца.

В исследовании, проведенном Барбараш О.Л., изучалось также влияние различных тромболитических препаратов (алтеплаза, стрептокиназа) на клиническое течение и отдаленный прогноз заболева-

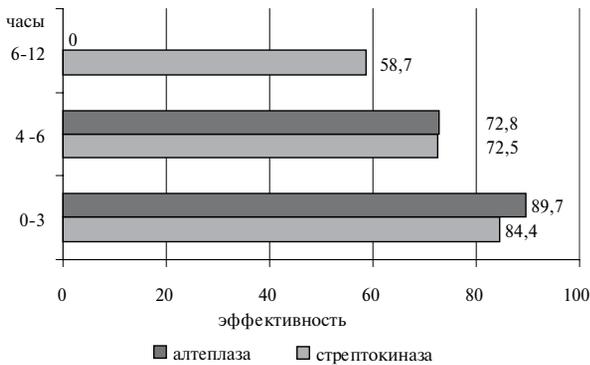


Диаграмма 1. Зависимость эффективности ТЛТ от времени ее проведения.

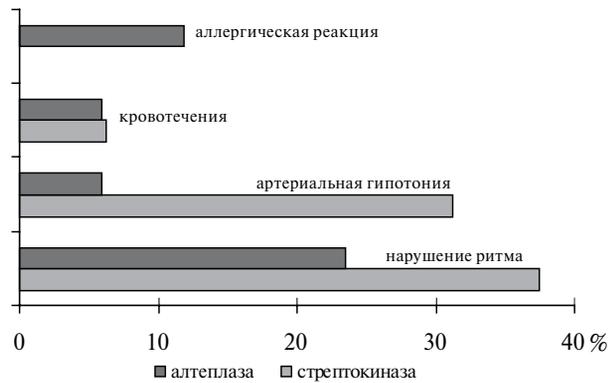


Диаграмма 2. Частота возникновения осложнений при ТЛТ.

ния, а также на показатели метаболизма оксида азота больных острым инфарктом миокарда (ИМ). В это исследование было включено 70 больных острым ИМПСТ. Оценивались особенности клинического течения ИМ в обеих группах пациентов, годичный прогноз заболевания, показатели метаболизма оксида азота и перекисного окисления липидов в течение острого периода ИМ. Высокая эффективность тромболитической терапии была выявлена в группе пациентов, получавших алтеплазу. В данной группе отмечалось более благоприятное течение как острого, так и отдаленного периодов ИМ, выявлена более значимая активация показателей свободнорадикального окисления, чем в группе с применением стрептокиназы, что обусловлено более эффективной реваскуляризацией и реперфузией. Таким образом, в этом исследовании были показаны преимущества тканевого активатора плазминогена алтеплазы в отношении влияния на клиническое течение острого периода ИМ и отдаленный прогноз, что, по-видимому, связано не только с большей частотой эффективной реваскуляризации миокарда, но и с оптимизацией функции эндотелия [1].

Цель нашего исследования — сравнительное изучение эффективности тромболитических препаратов алтеплазы (Актилизе) и стрептокиназы в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ).

### Материал и методы

В качестве материала для исследования были использованы истории болезни, поступивших в кардиологическое отделение ГБСМП №1 г. Казани в первые сутки от начала заболевания (до 6 часов). Из них — тромболитический был проведен 33 (15,6%) больным до 75 лет (средний возраст —  $66 \pm 1,5$  лет), среди них 12 женщин и 21 мужчина. 17 пациентам с подъемом сегмента ST ИМ вводили алтеплазу в дозе 100 мг в/в, 16 пациентам с ИМ вводили стрептокиназу в дозе 1,5 млн ЕД в/в капельно, учитывая противопоказания к назначению препаратов.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с верификацией диагноза на основа-

нии клинических данных и определением тактики лечения. Все больные получали 325-500 мг аспирина при поступлении. Гепарин или его низкомолекулярные фракции назначались всем больным, доза титровалась по АЧТВ или МНО. Купирование болевого синдрома осуществлялось наркотическими анальгетиками (морфин, промедол). Нитраты,  $\beta$ -блокаторы, ИАПФ и другие группы препаратов применялись по показаниям.

Критериями для проведения ТЛТ являлись: первые 6 часов от начала заболевания; ангинозный приступ более 30 минут; ЭКГ: подъем сегмента ST > 1 мВ в любых двух отведениях от конечностей, подъем сегмента ST > 2 мВ в двух смежных грудных отведениях; появление блокады левой ножки пучка Гиса.

Из числа больных, получивших стрептокиназу (16 пациентов, мужчин — 62,5%, женщин — 37,5%) ИМ задней стенки был диагностирован у 46,8% больных, переднебоковой стенки — у 51,9%, у 1,3% больных ИМ был циркулярным. У 83,5% больных ИМ был первичным, у 16,5% больных — повторным; ТЛТ проведена 9 больным (56,25%) в первые 3 часа после развития болевого приступа, 5 (31,25%) — через 4-6 часов после начала болей, 2 (12,5%) — через 6 часов.

В группе больных, которым была введена алтеплаза, мужчины составили 10 человек (58,8%), женщины — 7 (41,2%). Среди них в первые 3 часа после возникновения ангинозного приступа получили ТЛТ алтеплазой 12 больных (70,6%), а остальные 3 (29,4%) — в течение 4-6 часов. ИМ задней стенки был выявлен у 51,3% больных, обширный — у 47,2%, а циркулярное поражение — у 1,5% больных. Подавляющее большинство больных, получивших алтеплазу, (96,4%) имели первичный ИМ.

Препарат “стрептокиназа” производства АО “Белмед-препараты” (Беларусь) вводили по стандартной методике в дозе 1 500 000 ЕД на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 1 часа. Препарат “алтеплаза” (Актилизе, “Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ”) вводили в дозе 100 мг за 90 минут: 15 мг в/в струйно, 50 мг в/в капельно за 30 минут и 35 мг в/в капельно в течение 60 минут.

После завершения ТЛТ назначался гепарин в дозе 1000 ЕД/ч внутривенно через дозатор. Все больные также получали до начала ТЛТ аспирин в дозе 325 мг, в дальнейшем – в дозе 125 мг в сутки.

Эффективность проведенной ТЛТ оценивалась электрокардиографическим методом. Эффективной считалась тромболитическая терапия в том случае, если происходило снижение сегмента ST на 50 % и более в тех отведениях, где подъем сегмента ST был максимальным через 3 часа от начала тромболитической терапии. ЭКГ снимали до начала тромболитической терапии, сразу после ТЛТ, через 1,5 часа, 3 часа и через 6 часов.

Результаты обработаны при помощи пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США, 2001), а также – пакета статистического анализа программы Excel 2003 (Microsoft, США, 2003). Определялся характер распределения выборок. Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В большинстве случаев определения биохимических показателей значимых различий между подгруппами не было. Другие показатели, такие как САД, ДАД, ЧСС, также не имели достоверных межгрупповых различий.

Зависимость эффективности тромболитической терапии от времени ее проведения от начала болевого приступа в разных подгруппах оказалась разной. Так, при введении стрептокиназы наиболее высокие результаты были достигнуты при назначении ТЛТ в первые 3 часа от начала болевого приступа (0-3 часа), и эффективность терапии составляла 84,4%, а самые низкие результаты – после 6 часов от начала болевого приступа, где эффективность терапии составила лишь 58,7%.

В первые 3 часа алтеплаза была введена подавляющему большинству больных второй группы (78,7%), остальные больные (21,3%) получили алтеплазу в течение 4-6 часов. Эффективность терапии в группе больных, которые получили ТЛТ алтеплазой в первые 3 часа составила 89,7%, а в группе больных, получивших препарат в промежутке 4-6 часов от момента развития болевого приступа – 88,1% (диаграмма 1).

В группе больных, пролеченных алтеплазой, у 8 пациентов отмечалось снижение сегмента ST в течение первого часа после введения препарата (признаки реперфузии), тогда как в другой группе – всего лишь у 3 пациентов.

Эффективность ТЛТ алтеплазой в различных возрастных группах варьировала от 96,3% в группах 36-45 лет, до 80,5% в группе 66-75 лет и статистических достоверных различий не было выявлено. В обеих группах больных не была выявлена

достоверно значимая эффективность тромболитической терапии в зависимости от пола. Также не выявлена статистически достоверная зависимость эффективности тромболитической терапии от локализации инфаркта миокарда. Следует только отметить, что при циркулярном ИМ эффективность ТЛТ недостоверно ниже, чем при других локализациях ИМ.

При анализе частоты возникновения осложнений при ТЛТ стрептокиназой, нарушения ритма встретились у 6 (37,5%) больных (диаграмма 2). При введении алтеплазы нарушения ритма возникли у 4 больных (23,5%).

Вторым по частоте возникновения осложнением стала артериальная гипотония в обеих группах. В группе терапии стрептокиназой данное осложнение было у 5 больных (31,25%), при введении алтеплазы – в 5,9% случаев (у 1 больного).

Геморрагические осложнения имели место у 1 больного (в 6,25% случаев от общего числа наблюдений), которому вводилась стрептокиназа.

Аллергическая реакция была отмечена в группе больных, пролеченных алтеплазой, в виде гиперемии на месте введения у 2 (11,8%) пациентов.

Летальные исходы при терапии стрептокиназой имели место в 3 случаях (на 3 сутки от начала заболевания): острая сердечная недостаточность – 58,5%, разрывы миокарда – 36,2%. В случае ТЛТ алтеплазой 1 пациент умер на 3 сутки от начала заболевания от острой сердечной недостаточности.

### Выводы

1. Чем раньше начато введение тромболитика, тем эффективнее ТЛТ. Пол больного, равно как и локализация ИМ, не оказывали существенного влияния на эффективность ТЛТ.

2. Наиболее частыми осложнениями при ТЛТ стрептокиназой и алтеплазой были нарушения ритма – такие, как желудочковая экстрасистолия и ускоренный идиовентрикулярный ритм в первые 3 часа после начала введения тромболитического препарата.

3. Гипотония довольно часто являлась причиной удлинения времени введения стрептокиназы, что, возможно, снизило ее эффективность.

4. Более низкие показатели летальности были при терапии алтеплазой, но необходимо отметить, что в данной группе больных терапия проведена в первые 6 часов от начала болевого приступа. Летальность при остром инфаркте миокарда при проведении ТЛТ, в основном, обусловлена теми же причинами, что имеют место и при отсутствии данного вида терапии.

5. По нашим данным, наиболее безопасным и оптимальным приемом было введение алтеплазы в стандартной дозе в первые 6 часов от начала заболевания.

Литература

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Воронцова Н.Л. и др. Влияние тромболитической терапии на показатели функции эндотелия у больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 2007. – № 10.
2. Калинина С.Г. Сравнительная оценка клинических показателей при тромболитической терапии стрептокиназой и алтеплазой в остром периоде инфаркта миокарда. // Уральский кардиологический журнал. – 2007. – №.1. – С. 51-56.
3. Куприна А.А., Упицкий А.А., Белоусов Ю.Б. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты // Фарматека. – 2004. – №19-20 (96) – С. 43-46.
4. Ланге Р., Хиллис Д. Реперфузионная терапия при остром инфаркте миокарда // Международный Мед. Журн. – 2002. – № 6. – С. 28-33.
5. Панченко Е.П. Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда // Атмосфера. Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 16-20.
6. Староверов И.И. Инфаркт миокарда: новые перспективы фибринолитической терапии // Доктор. Ру. – 2004. – № 4. – С. 52-53.
7. Староверов И.И., Коткин К.Л. Опыт применения отечественного тромболитика проурокиназы рекомбинантной (пуролаза) в лечении больных острым инфарктом миокарда // Практикующий врач. – 2003. – № 2. – С. 21-22.
8. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда // Тер. Арх. – 1976. – Т. 48. – №: 4. – С.8.
9. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. 1999 Update. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Web version.
10. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II: ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2570-2589.
11. Antman, E.M., M. Hand, P.W. Armstrong et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 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 (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 210-247.
12. Bueno H., M. Martinez-Selles, E. Perez-David et al. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy: reply, // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 246-248.
13. R. Califf et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. // Circulation. – 1999. – N.94. – 1233-1238.
14. E. Ohman et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. In: Sixth ACCP Consensus Conference. //Chest. –2001. – Vol. – 119 (suppl). – P. 253S-277S.
15. 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 randomized trials of more than 1000 patients. // Lancet. – 1994. – N.343. – P. 311-322.
16. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. // Lancet. – 1988. – N.2. – P. 349-360.
17. 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. – Vol. 329. – P. 1615-1622.
18. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction// N Engl J Med 1993; 329: 673-682.
19. T. Wall et al. Accelerated plasminogen activator dose regimens for coronary thrombolysis: the TAMI-7 Study Group// JACC 1992;19:482-489.
20. I. Squire et al. Humoral and cellular responses up to 7,5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 1245-1252.
21. Stenestrand, U. Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segmentelevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort / U. Stenestrand, L. Wallentin // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 965-971.
22. TIMI-III B Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results of the TIMI-III B trial // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1545-1556.
23. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II trial. // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320. – P. 618-627.
24. H. White, F. Van de Werf. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. //Circulation. – 1998. – Vol. – 97. – P: 1632-1646.

Abstract

*Acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of mortality in the most countries, including the Russian Federation. AMI is caused by rupture or erosion of atherosclerotic plaque, followed by occlusive coronary thrombosis.*

*Thrombolytic therapy (TLT) is one of the most widely used and accessible pharmaceutical methods for treating recent thrombosis-related coronary occlusion. Many international multi-centre randomized studies, including tens of thousands participants worldwide, have demonstrated high effectiveness and excellent success rates for systemic TLT in AMI patients. The importance of early TLT has been emphasized (GISSI I, 1986; ISIS 2, 1988; AIMS, 1990; GUSTO I & III, 1993-1997).*

*Early TLT has beneficial effects on myocardial electric stability and prevents hemodynamic complications and remodeling, therefore, reducing the risk of disability and mortality.*

**Key words:** Thrombolytic therapy, myocardial infarction.

Поступила 26/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: ishm08@mail.ru

[Ишмурзин Г.П. (\*контактное лицо) – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Подольская А.А. – доцент кафедры внутренних болезней, Бондарев А.В. – врач анестезиолог-реаниматолог].

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

### ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Ахметзянова Э.Х.\*, Гайнитдинова В.В., Габдрахимова З.Г., Гареева Г.И.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии последипломного образования; Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова, Уфа

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — неоднородная по этиологии и патогенезу группа заболеваний. Механизмы, приводящие к ее развитию, до конца неизвестны, в настоящее время предполагают взаимодействие генетических дефектов и факторов риска (ассоциированных состояний). Факторы риска развития легочной артериальной гипертензии рассматривают с учетом уровня доказательности данных. Определенная связь с ЛАГ показана для ряда лекарственных препаратов, весьма вероятная с портальной гипертензией и заболеваниями печени. Новые возможные факторы риска включают серповидно-клеточную анемию,  $\beta$ -талассемию [5, 6]. Диагноз формируется согласно Венецианской клинической классификации легочной гипертензии (2003 г.). Клиническая классификация необходима для стандартизации диагностических методов и лечебных мероприятий. Первую категорию “легочная артериальная гипертензия” разделили на три группы: идиопатическая легочная гипертензия (ИЛАГ), семейная легочная артериальная гипертензия и артериальная легочная гипертензия, связанная с другими заболеваниями и факторами риска (ЛАГСДЗФР) [2, 6]. Третья группа ЛАГСДЗФР наиболее разнородная по клиническим проявлениям и, по-видимому, этот пункт классификации почти не используется при оформлении медицинской документации в практической медицине.

Проблема методов лечения ЛАГ по-прежнему остается актуальной. Новый подход к лечению при легочной гипертензии включает использование про-станоидов, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа [3, 4]. Эти препараты сегодня практически не используются, в повседневной практике чаще назначают периферические вазодилататоры — антагонисты кальция, нитраты, но ограничением их применения может стать активация симпатической нервной системы [1]. Ингибитор If каналов клеток синусового узла ивабрадин позволяет контролировать число сердечных сокращений, не влияя на сократительную функцию миокарда и электрофизиологические параметры. Приводим собственное наблюдение.

*Большая С.*, 20 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (Уфа) 14.05.2009 с диагнозом: Аутоиммунный гепатит выраженной активно-

сти. Осложнения: гепатоцеллюлярная недостаточность I ст. Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит средней тяжести, фаза обострения; первичная легочная гипертензия. При поступлении жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, общая слабость, отеки нижних конечностей, иногда вздутие живота.

*Из анамнеза болезни:* с 2005 года страдает аутоиммунным гепатитом, который развился после кратковременного профилактического приема противотуберкулезных препаратов. С этого времени регулярно лечится, постоянно принимает преднизолон 5 мг/сут, азатиоприн 25 мг/сут. Вирусный гепатит, туберкулез, сахарный диабет в анамнезе отрицает. С 2005 года постоянно регистрируется умеренная нормохромная анемия, высокая степень гиперпротеинемии до 107 г/л. При проведении УДС сосудов печени и селезенки выявляются гиперэхогенность стенок сосудов печени; повышение периферического сопротивления сосудов в бассейне печени, коллатерали по ходу воротной вены, не исключается наличие синдрома Бада-Киаре (2005, 2006, 2008 гг.). По данным скинтиграфии печени (2005, 2006 гг.) — гепатит с переходом в цирроз печени.

С 2005 г. — синусовая тахикардия с ЧСС 92-100-120 уд/мин, параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) в пределах нормы, но регистрируется выпот в полость перикарда. В 2006 г. ЭхоКГ не проводилась, а в 2007 году выявлена дилатация правых камер сердца, выпот в полости перикарда, выраженная легочная гипертензия до 81 мм рт. ст., по данным ЭКГ — признаки выраженной гипертрофии правого желудочка. Скintiграфия легких — нарушение капиллярного кровотока, больше слева.

В амбулаторной карте и историях болезни формулировка сопутствующего диагноза после консультаций кардиолога, кардиохирурга, пульмонолога различалась: 1. Идиопатическая легочная гипертензия. Осл: Хроническое легочное сердце, ст. субкомпенсации; 2. Первичная легочная гипертензия, недостаточность трикуспидального клапана и клапанов легочной артерии; 3. Болезнь Аэрза; 4. Идиопатическая легочная гипертензия; Болезнь Аэрза. Осл. Хроническое легочное сердце, субкомпенсация.

К лечению с 2007 г. были назначены верапамил 40 мг×3 раза в сут, пентоксифиллин 2%-5,0 мл в/в капельно, затем пентоксифиллин внутрь 0,2×2-3 раза в сут.

В течение года больная принимала антагонисты кальция с положительным эффектом, но дилтиазем вызывал гипотензию. Проводилась регулярная кислородотерапия. Состояние прогрессивно ухудшалось, в течение 2008 г. возникают отеки ног, нарастает одышка, принимает верошпирон 50 мг/сут, индапамид-ретард.

Объективно при поступлении в 2009 г.: состояние средней тяжести. Положение активное. Правильного телосложения. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Гиперемия лица. Видимые слизистые бледно-розового цвета. Склеры обычной окраски. Периферические узлы не увеличены. Пастозность стоп. Вены нижних конечностей без особенностей. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно – легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 – 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс 118 в минуту; АД – 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, правом подреберье. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Селезенка перкуторно на 12 ребре. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Мочеиспускание не затруднено. Стул регулярный.

В общем анализе крови умеренная нормохромная анемия, гематокрит 31–33%, относительный лимфоцитоз. Общий анализ мочи – гипостенурия. Биохимический анализ крови – повышение уровня общего белка – 94 г/л, общего билирубина – 33,2 мкмоль/л, связанного – 8,2 и непрямого билирубина – 25,0, тимоловой пробы – до 20 ед, АЛТ- до 62 е/л, АСТ – до 56 е/л.  $\alpha$ -амилазы – 76 л, ЩФ – 271 е/л, ГГТ- 29,6 е/л, липазы – 72,3 е/л. Электрофорез белков сыворотки крови: альбумины – 43%,  $\alpha_1$ -глобулины – 3,72%,  $\alpha_2$  – 8,24%,  $\beta$ - 9,4%,  $\gamma$ - 35,5%. Коагулограмма: протромбин по Квику – 57,8 % (норма 75,0-125,0), МНО – 1,42, индекс АПТВ – 1,26.

Кровь на ВИЧ, Hbscor, Hbs Ag, КСР на сифилис – отрицательная, антитела к вирусному гепатиту С не обнаружены.

Количественное определение методом ИФА антител к микросомам печени и почек (Anti-LKM-1-IgG), к растворимым печеночным антигенам (Anti-SLA/LP-IgG) – отрицательный результат.

Количественное определение антимитохондриальных антител (Anti-M2-IgG) – 68,5 Ru/ ml (норма до 20 Ru/ ml).

Качественное определение антиядерных антител (ANA Screen-IgG) в сыворотке крови методом ИФА: индекс 7,2 (норма до 1,0).

Иммунограмма – повышены уровни Ig G до 35,8 г/л, Ig M – до 2,4 г/л, ЦИК- до 190 ед., фагоцитарное число -13,0.

ЭКГ при поступлении (от 15.05.09) – синусовая тахикардия, ЧСС – 110 уд в мин. Умеренное диффузное нарушение реполяризации миокарда, выражен-

ная гипертрофия правого желудочка.; при выписке – синусовый ритм, ЧСС – 70 уд в мин.

*УЗИ органов брюшной полости.* Печень: размеры не изменены, контуры четкие, неровные, эхогенность паренхимы неравномерно понижена, структура диффузно неоднородная; сосудистый рисунок без особенностей. Желчный пузырь гипотоничной формы, контуры четкие, ровные, толщина стенки до 3 мм, в просвете – пристеночное гиперэхогенное, неподвижное образование 12×10 мм, взвесь. Внутри и внепеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка без особенностей. Поджелудочная железа: головка 26 мм, тело 13 мм, хвост 21 мм, контуры четкие, ровные, эхогенность ткани умеренно понижена, структура диффузно неоднородная. Проток не расширен. Почки: размеры справа 106×40 мм, слева – 109×45 мм, расположение обычное, контуры четкие, ровные, паренхима почек 17 мм, эхогенность средняя, очаговой патологии не выявлено. Выделительная система не расширена, без очаговой патологии. Надпочечники не увеличены.

*УДС сосудов печени и селезенки.* По ходу воротной вены мелкие коллатерали, сужение внутривенного сегмента нижней полой вены до 6-12 мм, стенки гиперэхогенны. Повышение периферического сопротивления в бассейне общей печеночной артерии. Предположение о наличии синдрома Бада-Киаре.

*Компьютерная томография ОГК:* легочные поля симметричные, воздушные, расширены диаметры внутрилегочных сосудов. Средостение не смещено и не расширено. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхиальной групп не увеличены. Сердце обычно расположено и имеет правильную конфигурацию. Увеличены камеры сердца, преимущественно расширены желудочки. Расширен легочный ствол до 40 мм и его главные ветви (правая ЛА – 24 мм, левая ЛА – 26 мм). Заключение: картина легочной гипертензии, дилатации камер сердца.

*ЭхоКГ:* размер правого желудочка – 59 мм, правого предсердия -52×49 мм. Гипертрофия миокарда правого желудочка (толщина стенки субкостально – 8,5 мм). Парадоксальное движение МЖП. Значительная дилатация правых камер сердца. Выраженная легочная гипертензия – 83-85 мм рт. ст. Значительная трикуспидальная недостаточность. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены. ФВ 64%. Незначительный выпот в полости перикарда.

При наблюдении в стационаре отмечается тенденция к гипотензии: АД 90/60 – 80/60 мм рт.ст., регистрировались эпизоды обморочных состояний (кружилась голова, внезапное падение), дежурным врачом фиксируются ЧСС- 120, АД – 80/40 мм рт.ст.

Учитывая постоянную синусовую тахикардию в сочетании с артериальной гипотензией и противопоказания к назначению антагонистов кальция, был назначен ивабрадин 10 мг в сутки. На фоне лечения препаратом через 3 дня появилось двоение в глазах. После снижения суточной дозы до 5 мг двоение в глазах прекратилось. На 5 сутки лечения ивабрадином ЧСС снизилась до 85 уд/мин, через 10 дней – до 70 уд/мин, также снизилась степень легочной гипертензии до 70 мм рт.ст. Положительное влияние ивабрадина на гемодинамику у больной с высокой степенью ЛАГ показывает возможности в лечении этой категории больных ингибиторами If каналов. В приведенном клиническом случае аутоиммунный гепатит развился после приема противотуберкулез-

ных препаратов, динамика заболевания характеризовалась тяжелым поражением печени с выраженной активностью, гепатоцеллюлярной недостаточностью, формированием цирроза печени и умеренной нормохромной анемией. Синусовая тахикардия появилась с начала заболевания и, хотя размеры сердца были в пределах нормы, выявлялся выпот в перикард. Уже через 2 года после начала заболевания печени регистрируется высокая степень легочной гипертензии, хотя ЛАГ обычно диагностируется спустя 4-7 лет после диагностики портальной гипертензии [2]. В данном случае можно говорить об аутоиммунном гепатите с внепеченочными проявлениями, легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с портальной гипертензией.

### Литература

1. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Опыт длительного применения 5-мононитрата у больных со стабильной легочной гипертензией // Кардиология, 2001, №1, 48-54.
2. Батырлеев Т.А., Махмутходжаев С.А., Э.Экинси и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VII. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии// Кардиология, 2, 2007; с 44-56.
3. Батырлеев Т.А., Махмутходжаев С.А., Э.Экинси и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть X. Простаноиды в лечении первичной легочной гипертензии // Кардиология, 6, 2007; с 70-77.
4. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Москва, 2007// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 6 (6). Приложение 2.
5. Castro O., Hoque M., Brown B. P Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival // Blood 2003;101:1257-1261.
6. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Pulmonology // Eur Hearh J 2004; 25:2243 – 2278.
7. Rich S., Rubin L., Walker A.L. et al. Anorexigens and primary pulmonary hypertension in USA: Results from the Surveilantct of North American Pulmonary Hypertension // Chest 2000; 117:870-874.

Поступила 26/01 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
Тел.: (347) 228 95 72  
г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132

[Ахметзянова Э.Х. (\*контактное лицо) – к.м.н., доцент кафедры, Гайнитдинова В.В. – к.м.н., доцент кафедры,, Габдрахимова З.Г. – сотрудник кафедры, Гареева Г.И.- – к.м.н., доцент кафедры,].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТ

## ТАУРИН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada, K. Kunimasa, H. Mori, M. Mori

Институт мирового развития здравоохранения, Университет Мукогавы, Нишиномия, Япония

## Резюме

Протективные свойства таурина (Т) в отношении профилактики инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были впервые выявлены в экспериментальных исследованиях с использованием животных моделей у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной гипертензией (*stroke-prone spontaneously hypertensive rats, SHRSP*). В качестве возможных механизмов протективного действия Т рассматриваются модуляция активности симпатической нервной системы, снижение артериального давления (АД) и противовоспалительный эффект. В недавно выполненных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано участие медиаторов воспаления в патогенезе инсульта и атеросклероза — заболеваний, при которых эффективность Т доказана экспериментально. У крыс линии *SHRSP* с более выраженной реактивной гиперхолестеринемией и склонностью к отложению липидов в стенках артерий липидные депо быстро накапливаются не только в артериальной, но и в печеночной ткани, чему препятствует прием Т. В многоцентровом эпидемиологическом исследовании *CARDIAC (CVD and Alimentary Comparison)*, выполненном при координации ВОЗ, оценивались особенности диеты, факторов риска ССЗ и смертности в 61 популяции. Было показано, что суточная экскреция Т с мочой достоверно и обратно связана со смертностью от коронарной болезни сердца. У лиц с высокой суточной экскрецией Т отмечались достоверно более низкие значения индекса массы тела, систолического и диастолического АД, общего холестерина (ОХС) и индекса атерогенности (ИА-ОХС/ХС) липопротеидов высокой плотности, по сравнению с участниками с низкой экскрецией Т. Эффект Т на уровни факторов риска ССЗ был более выраженным у лиц с высокой суточной экскрецией Т и магния (М). Участники с большей экскрецией Na и большей частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также с достоверно более высокими уровнями АД, чем у лиц с низкой ЧСС, были разделены на две группы — с высокой и низкой экскрецией Т, в зависимости от средних значений суточной экскреции Т с мочой. Поскольку в первой группе уровни АД были достоверно ниже, чем во второй, можно предположить, что Т препятствует соле-зависимому повышению давления. Средние значения суточной экскреции Т с мочой были высокими в популяции *Guiyang* (Китай) и низкими — в популяции *St. John's* (Ньюфаундленд, Канада). Эти две популяции отличались, соответственно, низкими и высокими уровнями факторов риска ССЗ. Двести лет назад австралийские аборигены, проживавшие на побережье провинции Виктория и потреблявшие продукты с высоким содержанием Т и М, не страдали ССЗ. В настоящее время эта популяция отличается крайне высоким уровнем факторов сердечно-сосудистого риска. Это свидетельствует о том, что диета, сходная с диетой древних охотников и собирателей, включающая богатые Т и М морепродукты, овощи, фрукты, орехи и молоко, обладает кардиопротективным действием. Протективные свойства Т, способствующие увеличению продолжительности здоровой жизни, были впервые показаны экспериментально у животных и позднее подтверждены в эпидемиологических исследованиях у человека.

Благоприятные эффекты таурина (Т), так называемой “чудесной молекулы”, были впервые отмечены в разработанной нами животной модели гипертензии у крыс со спонтанной гипертензией (*Spontaneously Hypertensive Rats, SHR*) [1, 2] и у склонных к развитию инсульта крыс линии *SHR (Stroke-prone SHR, SHRSP)* [3, 4]. В настоящее время эти данные подтверждены эпидемиологически, в охватившем 61 популяцию международном исследовании *CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison — сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания)*, которое было выполнено при координации ВОЗ [5-8]. В экспериментальных исследованиях были убедительно продемонстрированы протективные свойства Т в отношении гипертензии [9], инсульта и атеросклеротического поражения

артерий [10-12]. Также известно, что Т эффективно предупреждает развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), распространенность которого в развитых странах продолжает нарастать [13]. Согласно результатам исследования *CARDIAC*, потребление Т с продуктами питания снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивает продолжительность жизни у японцев [12]. В этой популяции показатели смертности от коронарной болезни сердца (КБС) являются самыми низкими среди развитых стран. Более того, в недавно выполненном исследовании было показано, что высокая суточная экскреция Т и магния (М) с мочой ассоциируется с достоверно более низкими уровнями факторов риска ССЗ, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [14].

### 1. Таурин (Т) и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

С момента создания модели на животных с генетически детерминированным развитием инсульта (крысы линии SHRSP), она активно использовалась в экспериментальных диетологических и фармакологических исследованиях [7, 9, 10, 15]. В выполненных нами экспериментах, при назначении крысам линии SHRSP диеты с высоким либо низким содержанием рыбного белка, а также при добавлении соли (1%) к питьевой воде либо без нее, было показано, что богатый Т рыбный белок предотвращает развитие тяжелой солезависимой гипертензии и снижает частоту инсульта с 80% до 10% [4, 15]. Диета с высоким содержанием рыбного белка и низким содержанием соли в питьевой воде ассоциировалась со снижением частоты инсульта до 0%. Дальнейшее изучение свойств ряда аминокислот рыбного белка у крыс линии SHRSP подтвердило эффективность Т в отношении снижения артериального давления (АД) [9]. В наших экспериментах по изучению влияния различных аминокислот и других нутриентов на уровень АД и частоту инсульта у крыс линии SHRSP, было продемонстрировано, что серосодержащие аминокислоты, такие как Т и метионин, успешно снижают как АД, так и частоту инсульта [6]. Лизин также предупреждает развитие инсульта, хотя и не влиял на уровень давления. Нами было высказано предположение, что адекватное поступление аминокислот к сосудистой стенке обладает протективным действием в отношении развития инсульта [6, 15].

Полученные результаты послужили стимулом к дальнейшему изучению связанных с диетой механизмов развития инсульта у крыс линии SHRSP, а также у человека. Основным местом развития инсульта являются базальные ганглии, кровоснабжаемые перфорирующими артериями – ветвями артерий основания головного мозга. При гипертензии кровотоков в перфорирующих артериях уменьшается, что вызывает сосудистое повреждение за счет недостаточного кровоснабжения артериальной стенки [15, 16]. Вследствие анатомических особенностей, единственным источником питания для стенок перфорирующих артерий является кровь в просвете сосуда, при условии адекватного функционирования гематоэнцефалического барьера. Артерии основания головного мозга, напротив, питаются за счет специальных капилляров сосудистой стенки (vasa vasorum). Выполненные нами в 1990-х гг. морфологические исследования с использованием электронной микроскопии впервые показали, что сосудистое повреждение начинает развиваться во внешнем слое гладких миоцитов, максимально удаленном от просвета сосуда [15, 16]. Кроме того, нами была продемонстрирована активация макрофагов в ответ на сосудистое повреждение внешнего слоя перфорирующих артерий головного мозга. Это связанное с нарушением трофики сосудистое повреждение предшествует развитию воспалитель-

ной реакции. На стадии выраженного сосудистого повреждения поражается и внутренний слой мозговых сосудов, что приводит к разрыву сосудистой стенки и кровоизлиянию в ткань головного мозга, либо к сосудистому тромбозу и инфарктированию мозговой ткани [15, 16]. Эти патологические процессы были подтверждены и у человека, в образцах, полученных при аутопсии с использованием иммуно-гистохимических методов [17]. Было продемонстрировано, что макрофаги способны не только вызывать повреждение мозговых сосудов, но и способствовать его обратному развитию. Как и у крыс линии SHRSP, гладкие миоциты сосудов человека, минимально удаленные от интимы и просвета сосуда, остаются интактными на начальных этапах сосудистого повреждения. Таким образом, можно предположить, что активация макрофагов и других воспалительных клеток способствует прогрессированию цереброваскулярного повреждения с развитием осложнений, вплоть до некроза сосудов. В то же время, при высоком содержании в клетках воспаления Т, поступающего с продуктами питания, Т-хлорамин нейтрализует отрицательное действие хлор-индуцируемых свободных радикалов [18], что способствует сохранению, либо регенерации клеток сосудов и восстановлению сосудистой стенки [19].

С того времени, когда нами была продемонстрирована важная роль воспаления в развитии инсульта у крыс, патогенетическая концепция инсульта и атеросклероза у человека претерпела существенные изменения [20]. В частности, в многочисленных когортных исследованиях было показано, что высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), маркер и продукт воспаления, является надежным предиктором ишемического инсульта и атеросклеротической КБС [21, 22]. Таким образом, участие Т в контроле процессов местного воспаления играет важную роль в профилактике инсульта. Связь потребления рыбного белка с меньшей частотой инсульта была впервые показана в экспериментальных исследованиях у крыс линии SHRSP в 1970-х гг. [4, 15]. Также была продемонстрирована клиническая эффективность потребления белка трески в отношении снижения уровня СРБ у человека [23]. Рыбный белок, богатый Т и серосодержащими аминокислотами, способен предупреждать поражение мозговых сосудов за счет противовоспалительного эффекта и местного синтеза Т-хлораминов. Эти данные согласуются с результатами нашего международного эпидемиологического исследования, подтвердившего, что среди 5 изученных факторов, отношение Т/К (креатинин) было обратно связано с частотой инсульта и КБС [12].

### 2. Таурин (Т) и липотоксичность в сосудистой стенке и ткани печени

С целью создания лучшей модели атеросклероза у крыс линии SHRSP, в 1972 г. нами было начато выведение специальной разновидности крыс SHRSP, с более

выраженной реактивной гиперхолестеринемией на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина [24]. Через 2-3 недели у этих крыс не только развивалась реактивная гиперхолестеринемия, но и отмечались кольцевидные отложения липидов в мезентериальных артериях мелкого калибра. Данная модель могла быть использована для изучения начального этапа отложения липидов в стенках артерий при атеросклерозе, поскольку аналогичные кольцевидные жировые депо были обнаружены в атеросклеротических бляшках артерий основания головного мозга у человека [25].

Ранее была продемонстрирована эффективность Т, поступающего с продуктами питания, в отношении предотвращения гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в мезентериальных артериях у крыс линии SHRSP на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина [26,27]. Это гипохолестеринемическое действие было подтверждено у студентов-медиков, получавших Т в дозе 6 г/сут в течение 3 недель [28]. Согласно экспериментальным данным, благоприятные эффекты Т в отношении гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в артериях обусловлены усилением продукции желчных кислот и активацией 7 $\alpha$ -гидроксилазы – фермента, регулирующего процесс метаболизации холестерина и синтеза желчных кислот [26]. Активация этого фермента, в свою очередь, обусловлена усилением экспрессии гена холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы [29]. Снижению уровня холестерина на фоне богатой Т диеты соответствует усиление экспрессии этого гена. Кроме того, известно, что прием Т эффективно повышает содержание рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печеночной ткани, что подтверждается ускорением распада I-125-меченых ЛПНП [30]. Таким образом, гипохолестеринемическое действие Т может быть обусловлено увеличением содержания рецепторов ЛПНП, ускорением метаболизации холестерина в желчные кислоты, а также снижением активности кишечной ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы [26, 31].

В настоящее время нами изучается роль активации рецепторов окисленных ЛПНП (LOX-1, oxidized LDL receptors), содержание которых у крыс линии SHRSP увеличивается на фоне богатой жиром и холестерином диеты [32]. Известно, что Т способен уменьшать жировые отложения в стенках артерий [26]. Таким образом, Т может предотвращать увеличение содержания рецепторов LOX-1, благодаря местному антиоксидантному действию Т-хлорамина [19, 31]. Подавляющий эффект Т на рецепторы LOX-1 был подтвержден в экспериментальных моделях диабета и гипертензии [33, 34].

Нами была также разработана новая модель НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) [35]. В настоящее время частота этой патологии продолжает нарастать как в Японии, так и в других развитых странах, вследствие изменения характера питания, с увеличением потребления жирного мяса и уменьшением потребления рыбы.

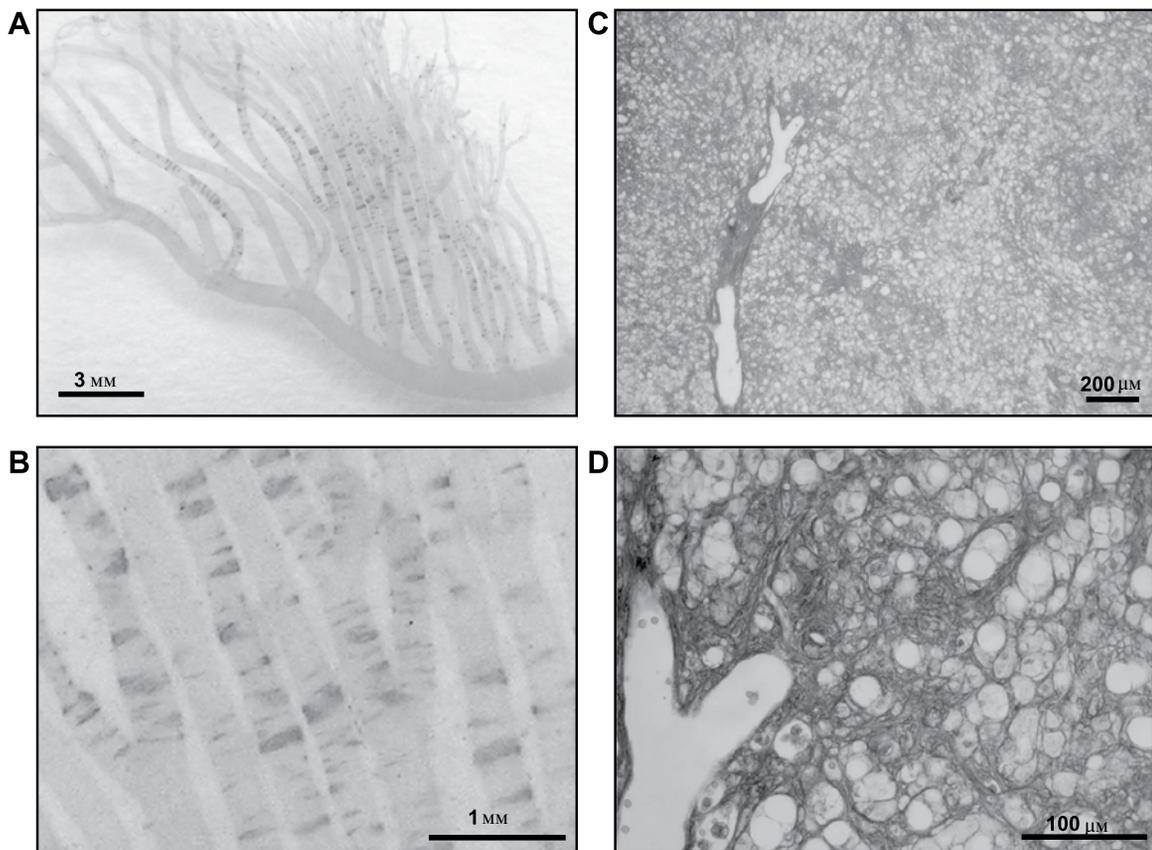
Используемый на протяжении 37 последних лет подвид крыс линии SHRSP, характеризующийся более выраженной реактивной гиперхолестеринемией и быстрым отложением липидов в стенках артерий, был назван “крысы, предрасположенные к развитию липидоза артерий” (arterio-lipidosis prone rats, ALR; SHRSP 5/Dmcr) [36]. В недавно выполненных исследованиях было подтверждено, что крысы линии ALR могут также выступать в качестве модели НАСГ. На фоне диеты, богатой жиром и холестерином, у этих животных в течение 8-12 недель развивается не только стеатоз печени, но и воспалительная реакция с активным фиброзом, формированием псевдодолек и типичной морфологической картиной гиалиновых телец Маллори (рис.1). Ожидается, что в этой новой модели НАСГ будет эффективным прием Т с продуктами питания. Ранее было показано, что у крыс с развитием стеатоза печени на фоне богатой жиром и холестерином диеты назначение Т в виде подкожных инъекций снижает сывороточные уровни липидов и трансаминаз, маркеров повреждения гепатоцитов и биомаркеров окислительного стресса. Более того, Т подавлял печеночную экспрессию мРНК таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа и трансформирующий фактор роста – бета, возможно, участвующих в процессах повреждения печени и развитии фиброза. При этом усиливалась экспрессия адипонектина – цитокина, обладающего благоприятным действием. Следует отметить, что, с морфологической точки зрения, описанные выше животные модели стеатоза печени не могут рассматриваться в качестве моделей НАСГ у человека либо крыс линии ALR. Известно, что прием Т снижает сывороточные уровни холестерина и уменьшает жировые отложения в стенках артерий у крыс линии ALR [36]. Если удастся продемонстрировать, что Т также улучшает морфологическую картину НАСГ у этих животных, можно ожидать благоприятный эффект “чудесной молекулы” Т и у человека, проявляющийся в снижении риска ССЗ и НАСГ, как основной патологии при метаболическом синдроме. Это, в свою очередь, будет способствовать увеличению продолжительности здоровой жизни у человека.

Таким образом, в выполненных нами экспериментальных исследованиях был убедительно показан потенциал Т в отношении профилактики КБС, инсульта и, возможно, НАСГ – патологии, все чаще встречающейся в условиях урбанизации и изменения характера питания и образа жизни населения.

### **3. Таурин (Т) и коронарная болезнь сердца (КБС)**

#### **3.1. Роль Т в профилактике ССЗ**

На основании приведенных выше экспериментальных данных, подтверждающих благоприятный эффект Т и других нутриентов в профилактике ССЗ, Y. Yamori в 1982 г. было предложено провести международное кооперативное исследование ассоциации особенностей

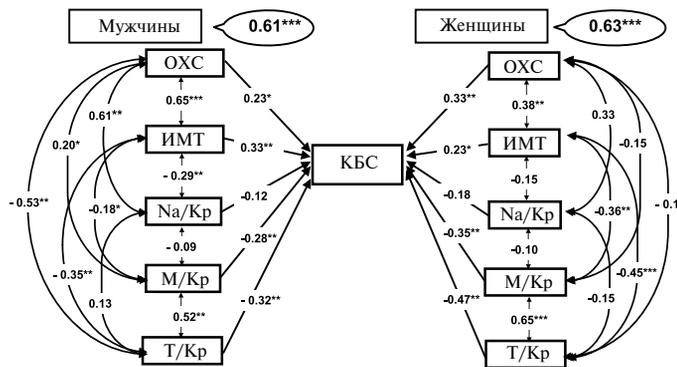


**Рис. 1.** Гистопатологические изменения у крыс линии ALR, в течение 8 недель получавших диету с высоким содержанием жира и холестерина. А, В: жировые отложения в брыжеечной артерии крыс линии ALR при окрашивании масляным красным О; поля низкого и высокого разрешения. С, D: фиброз печеночной ткани у крыс линии ALR при окрашивании по Азану; поля низкого и высокого разрешения.

характера питания, факторов риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Протокол исследования был одобрен международным экспертным комитетом на двух заседаниях, организованных Центром ВОЗ по первичной профилактике ССЗ в 1983 и 1985 гг. [5-7]. Исследование CARDIAC является многоцентровым одномоментным эпидемиологическим исследованием, в которое вошли 100 мужчин и 100 женщин 48-56 лет, методом случайной выборки отобранных из 61 популяции. Программа обследования участников включала определение массы тела, роста, АД с помощью системы автоматического измерения давления, сывороточных уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). При дополнительном анализе суточной мочи определялась суточная экскреция и отношение к Кр таких биомаркеров, как Na, калий (К), М, Т, изофлавоны и азот мочевины, с целью оценки потребления поваренной соли, овощей, молочных продуктов, морепродуктов, сои и белка [5-8, 37, 38]. Ассоциация особенностей питания с уровнем АД и смертностью от ССЗ изучалась, соответственно, в основном и развернутом исследованиях. По данным основного исследования, средние популяционные уровни как систолического, так и диастолического АД (САД, ДАД) были прямо связаны со средне-

популяционным суточным потреблением Na, оценивавшимся по суточной экскреции Na с мочой [7, 37, 38]. Среднепопуляционное отношение М/Кр в суточной моче было обратно связано с уровнями САД и ДАД, причем для ДАД эта обратная связь достигала статистической значимости [7]. В развернутом исследовании была продемонстрирована достоверная прямая ассоциация между стандартизованными по возрасту показателями смертности от инсульта и среднепопуляционными уровнями суточной экскреции Na, отношения Na/К в суточной моче, а также относительного содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах плазмы [8]. При этом показатели смертности от инсульта были достоверно и обратно связаны с уровнями ОХС. Смертность от КБС была достоверно и прямо связана со среднепопуляционными уровнями ОХС сыворотки и обратно связана с отношением полиненасыщенных к насыщенным жирным кислотам, относительным содержанием омега-3 жирных кислот в фосфолипидах плазмы и суточной экскрецией Т с мочой, что подтверждало протективный эффект потребления морепродуктов в отношении КБС [8, 37].

В популяциях мужчин и женщин – участников исследования CARDIAC – изучались 5 связанных с характером питания маркеров с использованием



**Рис.2.** Предполагаемые механизмы связи между 5 зависящими от характера питания факторами и коронарной болезнью сердца (КБС). Результаты моделирования структурными уравнениями по данным исследования CARDIAC; ОХС – общий холестерин; ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле); Na/Kp – отношение натрия (Na, г) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; M/Kp – отношение магния (M, мг) к Кр в суточной моче; T/Kp – отношение таурина (T, ммоль) к Кр в суточной моче.

**Примечание:** статистически достоверные различия: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

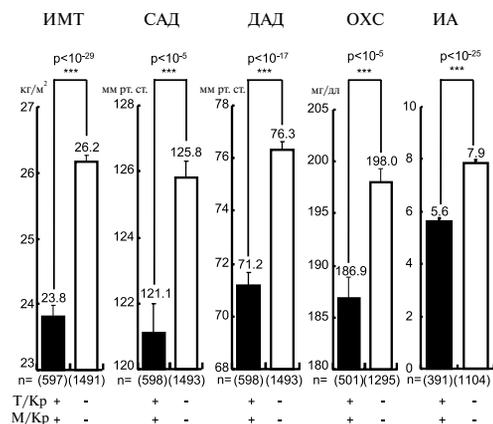
моделирования структурными уравнениями (structural equation modeling). Данные маркеры включали ОХС, ИМТ, а также отношения Na/Kp, M/Kp и T/Kp в суточной моче (рис.2) [12, 38]. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что большие значения отношения T/Kp были достоверно связаны со снижением риска КБС у мужчин и женщин, в то время как повышение уровня ОХС ассоциировалось с увеличением риска. Следует отметить, что нами была впервые показана достоверная связь между уровнями M и снижением риска КБС. В связи с высоким содержанием M в морепродуктах, уровни T и M прямо коррелируют между собой. Показатели суточной экскреции T с мочой существенно варьировали в 61 изучавшейся популяции и были прямо связаны с потреблением морепродуктов. Эти показатели были максимальными во всех японских популяциях, характеризующихся ежедневным потреблением рыбы и морепродуктов. В связи с низкими уровнями смертности от КБС, японские популяции были исключены из последующего анализа связи факторов риска ССЗ и суточной экскреции T и M. Таким образом, в анализ вошли данные 3960 участников из 41 популяции исследования CARDIAC [14].

### 3.2. Влияние T, M и сочетания T и M на факторы риска ССЗ

Среди 41 обследованной популяции средний индивидуальный уровень отношения T/Kp в суточной моче достигал 639,4 ммоль/г. Лица со значениями отношения T/Kp в суточной моче не менее и ниже среднего уровня рассматривались как участники с высоким и низким потреблением T, соответственно. У лиц с высоким потреблением T наблюдались достоверно более низкие уровни факторов риска ССЗ, по сравнению с лицами с низким потреблением T. В частности, в первой группе были значимо ниже значения индекса массы тела (ИМТ), САД и ДАД, ОХС и индекса атерогенности, отражающего риск развития атеросклероза и КБС [14]. Кроме того, у лиц с отношением M/Kp в суточной моче не ниже среднего значения были достоверно ниже уровни факторов сердечно – сосудистого риска,

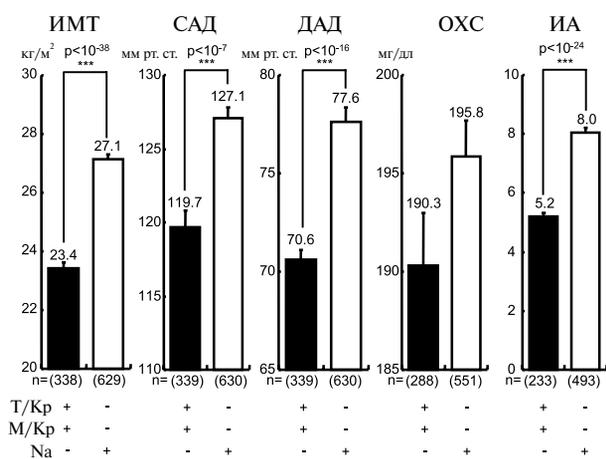
по сравнению с участниками со значениями этого показателя, не достигавшими средней величины [14]. Дальнейший анализ показал, что у лиц с высокими значениями отношений T/Kp и M/Kp в суточной моче (не ниже средних величин) уровни ИМТ, САД, ДАД, ОХС и ИА существенно ниже, чем у лиц с низкой экскрецией T и M (ниже средних значений) (рис. 3).

В связи с высокой статистической значимостью различий по уровням факторов риска ССЗ между участниками с высокой и низкой экскрецией T и M, дальнейший анализ был посвящен дополнительному негативному эффекту потребления поваренной соли (Na) у лиц с низкой экскрецией T и M, а также дополнительному благоприятному влиянию низкого потребления Na



**Рис. 3.** Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина и магния (Т-М). Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; Т/Кр + и – Т/Кр ≥ и < среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – М/Кр ≥ и < среднего значения (82,8), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности). В скобках приведено число участников.

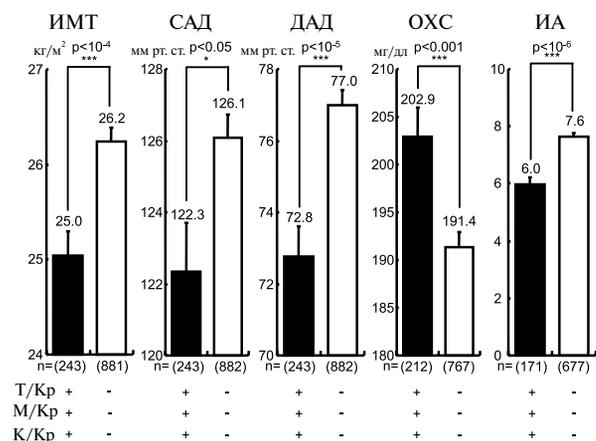
**Примечание:** в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: \*\*\*p<0,001.



**Рис. 4.** Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина и магния (Т-М) и высокой либо низкой экскрецией натрия. Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; Na – содержание натрия в суточной моче (NaCl, г/сут); Т/Кр + и – – Т/Кр ≥ и < среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – – М/Кр ≥ и < среднего значения (82,8), соответственно; Na + и – – Na ≥ и < среднего значения (10,14), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности).

**Примечание:** в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: \*\*\*p<0,001.

у лиц с высокой экскрецией Т и М (рис. 4). Участники с высокой и низкой экскрецией Т и М были разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией Na, в зависимости от среднесуточного потребления соли (≥ либо <10,2 г/сут), оценивавшегося по суточной экскреции Na с мочой. Различия уровней ИМТ, САД, ДАД и ИА, но не ОХС, оставались статистически достоверными между лицами с высокой экскрецией Т и М, при низкой экскреции Na, и лицами с низкой экскрецией Т и М, при высокой экскреции Na (рис.4). В отличие от потребления Na, потребление К ассоциировалось со снижением уровней факторов риска ССЗ, в частности, АД. В связи с этим, лица с высокой и низкой экскрецией Т и М были дополнительно разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией К, в зависимости от величины отношения К/Кр (рис. 5). Различия уровней факторов сердечно-сосудистого риска, за исключением ОХС, оставались статистически значимыми между лицами с высокой либо низкой экскрецией К, Т и М. У участников с высокой экскрецией К, Т и М уровень ОХС был значимо выше, чем у лиц с низкой экскрецией К, Т и М, что свидетельствовало о связи высокого потребления К и ХС с продуктами питания. Таким образом, все изученные факторы риска ССЗ (ИМТ, САД, ДАД, ОХС и ИА) в большей степени зависели от высокой либо низкой экскреции Т и М, чем от экскреции Na и К.



**Рис. 5.** Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина, магния и калия (Т-М-К). Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; К/Кр – отношение калия (К, мЭкв) к Кр в суточной моче; Т/Кр + и – – Т/Кр ≥ и < среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – – М/Кр ≥ и < среднего значения (82,8), соответственно; К + и – – К ≥ и < среднего значения (46,1), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности).

**Примечание:** в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: \*p<0,05; \*\*\*p<0,001.

#### 4. Таурин и солезависимая гипертензия

В исследовании CARDIAC средне – популяционные уровни САД и ДАД у мужчин, но не у женщин, были прямо и достоверно связаны со средними уровнями экскреции Na с суточной мочой. Среди женщин эта ассоциация достигала статистической значимости лишь для САД у участниц в постменопаузе, что свидетельствовало о связанных с полом особенностях солезависимого повышения АД [39]. Поскольку солевая чувствительность зависит от взаимодействия генетических и внешних факторов (например, характера питания), участники исследования CARDIAC были разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией Na в зависимости от среднего потребления соли (≥ либо < 10,2 г/сут, соответственно), оцениваемого по экскреции Na с суточной мочой. Как показано на рис.6, у лиц с высокой экскрецией Na уровень САД был достоверно выше как у всех участников, так и у мужчин и женщин по отдельности. Различия уровней ДАД достигали статистической значимости среди всех участников и среди мужчин, но не среди женщин, что говорит о соответствии индивидуальных и средне-популяционных данных.

По данным исследования CARDIAC, ЧСС была связана с риском ССЗ [40], что согласуется с результатами других эпидемиологических исследований, показавших обратную связь между ЧСС и продолжительностью жизни у пожилых [41, 42]. Анализ средне-популя-

ционных параметров в исследовании CARDIAC продемонстрировал, что высокая суточная экскреция Т с мочой достоверно связана с низкими уровнями ИМТ, САД, ДАД и ЧСС. Роль Т в развитии солезависимого повышения АД была изучена в подгруппах мужчин с высокой экскрецией Na и высокой (не ниже среднего значения – 71,5 уд/мин) либо низкой (ниже среднего значения) ЧСС. Как показано на рис. 7, у лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС были достоверно выше уровни САД и ДАД, по сравнению с участниками с низкой ЧСС. Это свидетельствует о том, что сочетание высокой ЧСС и высокого потребления соли (по данным суточной экскреции Na с мочой) связано с солезависимым повышением АД, вероятно, вследствие активации симпатической нервной системы. При дальнейшем анализе лица с высокой экскрецией Na и высокой либо низкой ЧСС были разделены на подгруппы с высокой либо низкой экскрецией Т (отношение Т/Кр  $\geq$  либо  $<$  среднего значения, соответственно). Высокая экскреция Т ассоциировалась с достоверно более низкими уровнями САД и ДАД лишь у лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС. Эти результаты позволяют предположить, что Т уменьшает выраженность солезависимого повышения АД у человека, так же, как и в экспериментальных исследованиях у солечувствительных гипертензивных крыс линии SHRSP и DOCA.

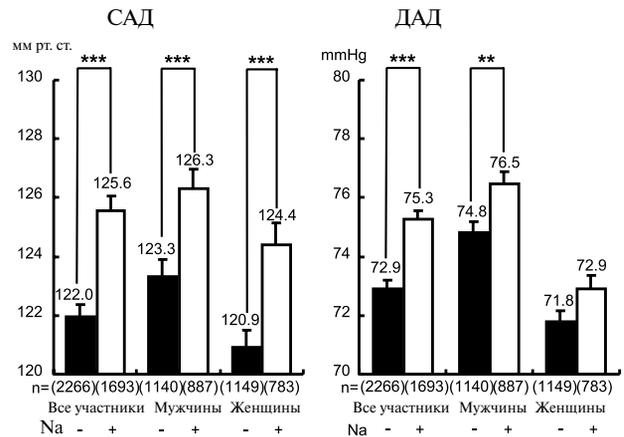


Рис. 6. Уровни артериального давления у лиц с высокой и низкой экскрецией натрия с суточной мочой. Na – содержание натрия в суточной моче (NaCl, г/сут); Na + и – – Na  $\geq$  и  $<$  среднего значения (10,14), соответственно; САД – систольное артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

При назначении Т АД снижалось в большей степени у солечувствительных крыс SHRSP, чем у крыс SHR и нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto [9]. На фоне высокого потребления соли у гипертензивных крыс линии DOCA Т уменьшал не только выражен-

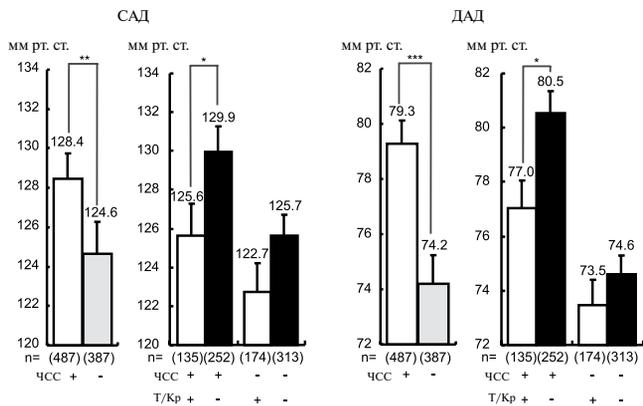
# Дибикор®

таурин

Гармония Вашего Здоровья

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





**Рис. 7.** Влияние таурина на уровни артериального давления у мужчин с высоким потреблением соли и высокой частотой сердечных сокращений. Критерии высокого потребления соли указаны на рис. 6. В анализ вошли участники с известными значениями частоты сердечных сокращений (ЧСС). Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; Т/Кр + и – Т/Кр  $\geq$  и  $<$  среднего значения (639,4), соответственно; ЧСС + и – ЧСС  $\geq$  и  $<$  среднего значения (72,9), соответственно. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

**Примечание:** в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

ность повышения АД, но и экскрецию катехоламинов [43]. Это подтверждает вероятный нейрогенный механизм развития солечувствительной гипертензии. Ранее нами было показано, что у здоровых добровольцев ответ АД и уровня катехоламинов на холодовой стресс достоверно более выражен среди лиц с гипертензией в семейном анамнезе, по сравнению с лицами, чьи родственники не страдали гипертензией [15,44]. Таким образом, результаты исследования CARDIAC, свидетельствующие о том, что среди лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС уровни АД ниже при высокой экскреции Т, поддерживают гипотезу о возможном влиянии Т на нейрогенный механизм повышения давления при солезависимой гипертензии.

### 5. Таурин (Т) и магний (М) в популяциях высокого и низкого риска

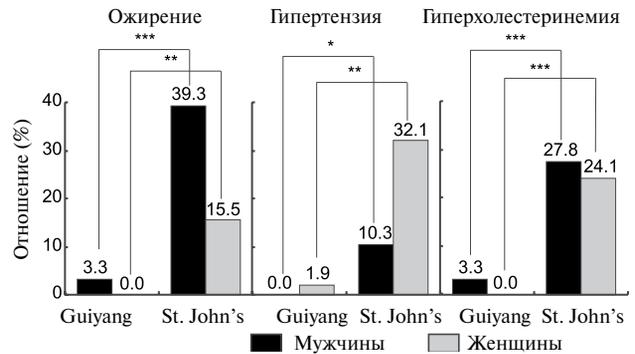
У лиц с высоким потреблением Т и М, оцениваемым по их суточной экскреции с мочой, наблюдаются достоверно более низкие уровни факторов риска ССЗ, чем у лиц с низкой экскрецией Т и М [14]. В связи с этим, был выполнен дополнительный анализ особенностей образа жизни и характера питания среди популяций исследования CARDIAC, в которых уровни суточной экскреции Т и М были выше и ниже средних значений для всех изученных популяций (n=41). В частности, в популяции Guiyang (юго-западный Китай, рядом с Гуанчжоу), уровни суточной экскреции Т и М были выше, чем соответствующие средние значения для всех популяций исследования CARDIAC [38]. Напротив,

в популяции St. John’s (Ньюфаундленд, Канада), уровни экскреции Т и М были ниже, чем средние значения для всех, вошедших в исследование CARDIAC, популяций. Исследование состояния здоровья в популяции Guiyang было впервые выполнено в 1988 г. Повторное исследование было проведено в 1997 г. после нескольких лет быстрого экономического роста Китая [38]. Эта популяция включает такие народности, как Miao и Pui, вплоть до настоящего времени придерживающиеся традиционного характера питания. Их диета отличается ежедневным потреблением соевых бобов и разнообразных соевых продуктов (например, тофу – коагулированного соевого белка), приготовленных с использованием богатой М воды, а также высоким потреблением пресноводной рыбы. Таким образом, основными источниками Т и М для данной популяции являются пресноводная рыба, сояисоевые продукты. Распространенность факторов риска ССЗ в популяции Guiyang весьма низкая, при минимальной частоте ожирения, гипертензии и гиперхолестеринемии. Это свидетельствует о том, что диета с высоким содержанием Т и М идеальна для профилактики ССЗ (рис. 8). В популяции Guiyang уровни ИМТ, САД и ДАД, ОХС и ИА были достоверно ниже, чем соответствующие средние значения для всех популяций исследования CARDIAC. Напротив, популяция St. John’s включает потомков шотландских и ирландских иммигрантов, занимающихся овцеводством и рыболовством. Морская рыба, как правило, засаливается и отправляется в США и Канаду. В отличие от Японии, сырая рыба в пищу не употребляется. Поскольку в диете популяции St. John’s преобладало мясо, уровни экскреции Т и М были ниже, чем средние значения для всех популяций исследования CARDIAC. Уровни факторов риска ССЗ среди мужчин и женщин популяции St. John’s были значительно выше, чем в популяции Guiyang, характеризующейся высоким потреблением Т и М (рис. 9). Популяция St. John’s отличается высоким уровнем смертности от ССЗ, в то время как популяция Guiyang характеризуется низкой сердечно-сосудистой смертностью и высокой продолжительностью жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что высокое потребление Т и М с продуктами питания оказывает благоприятное действие на процессы физиологической регуляции гомеостаза на клеточном и организменном уровнях. Богатая Т и М диета может предупреждать развитие ССЗ и увеличивать продолжительность здоровой жизни у человека. Известно, что среди лиц с высокой суточной экскрецией Т и М с мочой уровни факторов риска ССЗ достоверно снижены. В исследовании CARDIAC популяция Guiyang отличалась более высокой экскрецией и потреблением Т и М, а также более низкими уровнями факторов ССЗ, чем популяция St. John’s. Таким образом, регулярный прием богатых Т и М морепродуктов, сои, орехов и молока может быть рекомендован для профилактики ССЗ.

**6. Богатые Т и М продукты питания в диете австралийских бушменов**

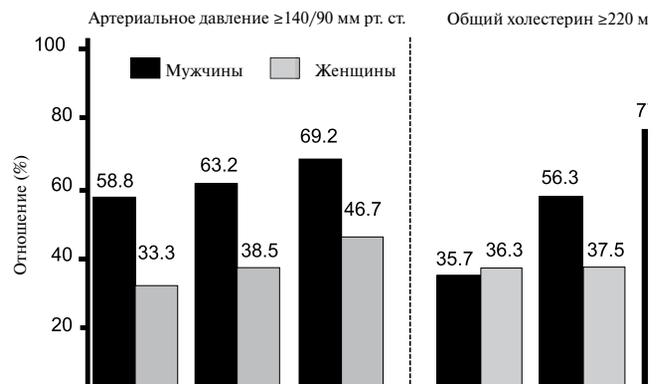
Изучение состояния здоровья популяций, вошедших в международное исследование CARDIAC, продолжается с 1985 г. по настоящее время при координации ВОЗ. В частности, нами было установлено, что за последние 7 лет частота хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни, значительно выросла среди австралийских аборигенов [38, 45]. Ожирение, гипертензия и диабет развиваются в этой популяции на 20–30 лет раньше, чем среди других австралийских и японских популяций (рис. 9) [45]. Потребление М среди австралийских бушменов существенно уменьшилось вследствие прекращения регулярного приема добываемых в буше орехов, семян, зерновых продуктов, бобов, фруктов и водорослей – пищи, богатой М (рис. 10). Для аборигенов, проживавших на побережье штата Виктория, основными источниками продуктов питания были море и пресноводные реки. Аборигены, проживавшие в области Framlingham, Виктория, начали разводить угрей 8000 лет назад. На морском побережье недалеко от Мельбурна были найдены крупные отложения раковин (“холмы” из раковин), что свидетельствует о важной роли добываемых в буше продуктов питания и морепродуктов – богатых источников Т и М – в диете австралийских аборигенов. В доколониальную эпоху аборигены ежедневно употребляли в пищу различные сорта рыбы и моллюсков, богатые Т (рис. 11). В качестве консервированной пищи использовались копченые угри, также богатые Т и докозагексаеновой кислотой. По данным анализа двухнедельной диеты аборигенов, занимавшихся охотой и собирательством, источниками энергии были сложные углеводы (34%), жиры (13%) и белки (53%) [46]. Несмотря на то, что точный состав диеты аборигенов остается неизвестным, можно предположить, что ежедневно они употребляли в пищу 400 г ямса, 300 г лягушек, 5 г миндаля, 140 г морского карася, 200 г моллюска венерки и 300 г улиток. Эти продукты содержат около 100 г углеводов, 15 г жира, 170 г белка и приблизительно 1300 ккал. На фоне подобной диеты суточное потребление Т и М составляло, соответственно, около 3200 и 640 мг, что достоверно выше, чем средние уровни потребления Т и М в популяциях исследования CARDIAC.

Кроме того, до контакта с экспедицией капитана Кука в начале 18-го века австралийские аборигены не употребляли поваренной соли. На основании данных исследования CARDIAC, можно предположить, что распространенность факторов риска ССЗ среди аборигенов была крайне низкой, как и в современных популяциях с высоким потреблением Т и М, но низким потреблением Na. Богатые Т и М продукты с низким содержанием Na, по-видимому, составляли основу диеты древнего человека в эпоху охоты и собирательства. Продолжительность этой эпохи в 10 раз превышает



**Рис. 8.** Распространенность хронических неинфекционных заболеваний, связанных с образом жизни, в популяциях с высокой и низкой экскрецией таурина и магния. Ожирение: ИМТ  $\geq 30$ ; гипертензия: систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин  $\geq 220$  мг/дл.

**Примечание:** статистически достоверные различия: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .



**Рис. 9.** Распространенность гипертензии и гиперхолестеринемии. Гипертензия: систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин  $\geq 220$  мг/дл.

продолжительность эпохи земледелия и скотоводства. Таким образом, традиционная диета, богатая Т и М, на геномном уровне способствует снижению риска ССЗ.

**7. Влияние Т и М на патофизиологию сердечно-сосудистой системы и продолжительность жизни**

Как Т, так и М, играют ключевую роль в поддержании жизненно важных процессов: Т участвует в физиологических клеточных реакциях, влияя на осморегуляцию, антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран и кальциевый обмен [47–49], а также на метаболизм липидов и риск развития дислипидемии и атеросклероза за счет участия в конъюгации желчных кислот [47, 48]. Относительно недавно было установлено, что Т-конъюгированный дериват эндогенной желчной кислоты – урсоедоксихолевая кислота –, уменьшает выраженность стресса эндоплазматического ретикула (ЭР) и восстанавливает гомеостаз глюкозы у лабора-

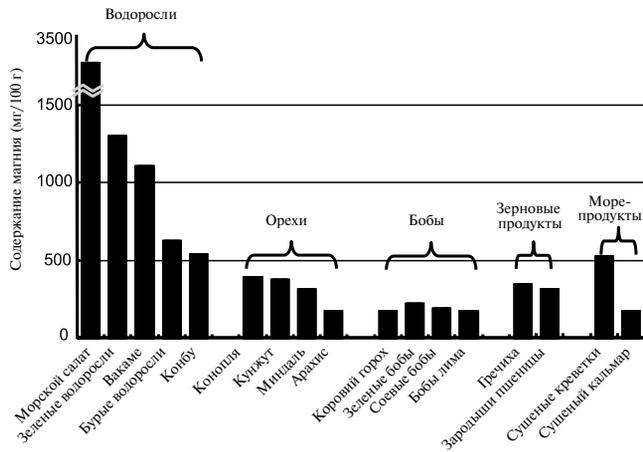


Рис. 10. Содержание магния в типичных продуктах питания (сухом веществе).

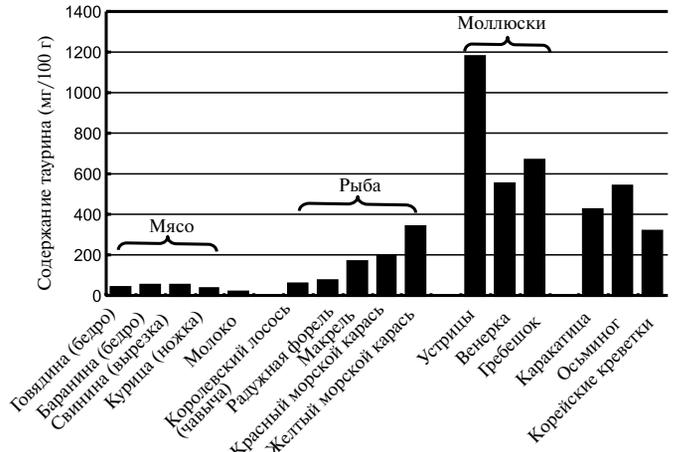


Рис. 11. Содержание таурина в типичных продуктах питания.

торных мышей с диабетом 2 типа [50]. Ослабление выраженности стресса ЭР может восстанавливать чувствительность к инсулину в печеночной, мышечной и жировой тканях, способствуя обратному развитию тканевого поражения при гепатостеатозе, диабете и ожирении. Доказано, что высокое потребление Т с продуктами питания уменьшает выраженность апоптоза и атеросклероза, по-видимому, вследствие уменьшения стресса ЭР [51].

Более того, было показано, что процесс ускоренного старения эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) у крыс линии SHRSP [52] замедляется под действием Т. Согласно клиническим данным, Т препятствует развитию эндотелиальной дисфункции у курильщиков [53–55]. Эти данные об участии Т в патофизиологических процессах позволяют предположить, что высокое потребление Т может увеличивать продолжительность жизни за счет профилактики ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни.

В свою очередь, М занимает восьмое место по массе, объему и числу атомов среди всех известных химических элементов на земле. Он является наиболее распространенным внутриклеточным двухвалентным катионом и коэнзимом приблизительно 300 ферментов, регулирующих различные биологические функции. Магний участвует во всех ферментных реакциях с участием АТФ (например, регуляции внутриклеточного ионного баланса под действием Na-K АТФ-азы). Таким образом, согласно экспериментальным и клиническим данным, М играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого здоровья и профилактике гипертензии и диабета [56–58]. Снижение внутриклеточных уровней свободного М наблюдается при процессах старения и развития гипертензии у крыс линии SHRSP [59]. Дополнительный прием М способствует повышению содержания свободного М в лимфоцитах и снижению АД у крыс SHRSP с гипертензией [60].

Эти экспериментальные данные были не так давно подтверждены в клинике, у пациентов с мягкой гипертензией. У этих больных дополнительный прием пидолата М (600 мг/сут) ассоциировался с достоверным снижением амбулаторных уровней АД, а также с повышением внутриклеточной концентрации свободных М и К, при снижении внутриклеточной концентрации свободных Са и Na [61]. В данном исследовании дополнительный прием М сочетался с повышением сывороточных уровней М и суточной экскреции М с мочой. Таким образом, суточная экскреция М с мочой коррелировала с потреблением М. Прием М также способствовал снижению АД, благодаря подавлению симпатической активации и блокаде кальциевых каналов N-типа [62].

Поскольку эволюционно обусловленный характер питания человека предусматривает высокое потребление М и Т, оба этих нутриента играют важную роль в поддержании гомеостаза и профилактике ССЗ.

### Заключение

Помимо участия в различных физиологических и патофизиологических процессах, Т обладает профилактическим эффектом в отношении ССЗ, что было впервые продемонстрировано в экспериментальных моделях, у крыс с генетической предрасположенностью к развитию гипертензии и инсульта (крысы линии SHR и SHRSP). В международных эпидемиологических исследованиях, выполненных за последние 25 лет, было показано, что суточная экскреция Т с мочой обратно связана со стандартизованной по возрасту смертностью от инсульта и КБС. Высокая суточная экскреция Т с мочой, особенно в сочетании с высокой экскрецией М, достоверно связана с более низкими уровнями факторов риска ССЗ, а также с меньшей распространенностью ожирения, гипертензии и гиперхолестеринемии. Эти данные согласуются с результатами эксперимен-

тальных исследований у животных и эпидемиологических исследований у человека, подтверждающими благоприятные сердечно-сосудистые эффекты Т и сочетания Т и М. Таким образом, Т играет важную роль в диетологической профилактике ССЗ и хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни.

#### Сокращения:

ДАД – диастолическое артериальное давление; ИА – индекс атерогенности; ИМТ – индекс массы тела; К – калий; КБС – коронарная болезнь сердца; Кр – креатинин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – магний; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; Т – таурин; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭР – эндоплазматический ретикулум; ALR – arteriolipidosis prone rats, крысы, предрасположенные к развитию липидоза артерий;

#### Литература

- Okamoto K, Aoki K: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963, 27:282-293.
- Yamori Y: Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications. *Handbook of Hypertension Elsevierde Jong W. Amsterdam* 1984, 224-239.
- Okamoto T, Yamori Y, Nagaoka A: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974, 34/35:143-153.
- Yamori Y: The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: Contribution to risk factor analysis and prevention of hypertensive diseases. *Handbook of Hypertension Elsevierde Jong W. Amsterdam* 1984, 240-255.
- WHO and WHO Collaborating Centers: CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison) study protocol. *Shimane/Geneva* 1986.
- Yamori Y: Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: A progress report from the CARDIAC study group. *New Horizons in Preventing Cardiovascular Diseases ElsevierYamori Y, Strasser T. Amsterdam* 1989, 111-126.
- Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, Murakami S, Ikeda K, Sawamura M, Nabika T, Horie R: Gene-environment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a world-wide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC study. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1992, 20:43-52.
- Yamori Y, Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y: Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries. *J Hypertens* 2006, 24:1499-1505.
- Nara Y, Yamori Y, Lovenberg W: Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 1978, 27:2689-2692.
- Yamori Y, Nara Y, Ikeda K, Mizushima S: Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? *Adv Exp Med Biol* 1996, 403:623-629.
- Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Miura A, Mizushima S, Miki T, Nara Y: Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res* 2001, 24:453-457.
- Yamori Y, Liu L, Mori M, Sagara M, Murakami S, Nara Y, Mizushima S: Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol* 2009, 643:13-25.

Ca – calcium, кальций; CARDIAC Study – Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison study, исследование “Сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания”; Na – natrium, натрий; SHR – spontaneously hypertensive rats, крысы со спонтанной гипертензией; SHRSP – stroke-prone spontaneously hypertensive rats, склонные к развитию инсульта крысы со спонтанной гипертензией.

#### Благодарность

Описанные эпидемиологические и экспериментальные исследования были выполнены авторами при частичной поддержке научно-исследовательских грантов Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологии японского правительства и средств, переданных в фонд ВОЗ различными компаниями и частными лицами (более 300 000 человек).

Авторы также выражают благодарность всем участникам исследования CARDIAC и коллегам, работающим в международных центрах, на базе которых выполнялось исследование.

- Chen SW, Chen YX, Shi J, Lin Y, Xie WF: The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2006, 51:2225-2234.
- Yamori Y, Taguchi T, Mori M, Mori H: Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci.*, Citation from within the same Supplement.
- Yamori Y: Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases. *Acta Pathol Jpn* 1989, 39:683-705.
- Yamori Y, Horie R, Nara Y, Tagami M, Kihara M, Mano M, Ishio H: Pathogenesis and dietary prevention of cerebrovascular diseases in animal models and epidemiological evidence for the applicability in man. *Prevention of Cardiovascular Diseases, an Approach to Active Long Life ElsevierYamori Y, Lenfant C. Amsterdam* 1987, 163-177.
- Tagami M, Tsukada T, Kubota A, Nara A, Yamori Y: Immunocytochemical study of cerebral perforating arteries in patients with cerebral infarctions. *Acta Histochem Cytochem* 1993, 26:109-115.
- Schuller Levis GB, Park E: Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res* 2004, 29:117-126.
- Sun Jang J, Piao S, Cha YN, Kim C: Taurine chloramine activates Nrf2, increases HO-1 expression and protects cells from death caused by hydrogen peroxide. *J Clin Biochem Nutr* 2009, 45:37-43.
- Alexander RW: Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995, 25:155-161.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347:1557-1565.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, Myerson M, Wu KK, Sharrett AR, Boerwinkle E: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005, 165:2479-2484.
- Ouellet V, Weisnagel SJ, Marois J, Bergeron J, Julien P, Gougeon R, Tchermof A, Holub BJ, Jacques H: Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women. *J Nutr* 2008, 138:2386-2391.
- Yamori Y, Hamashima Y, Horie R, Handa H, Sato M: Pathogenesis of acute arterial fat deposition in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1975, 39:601-609.

25. Yamori Y, Horie R, Sato M, Fukase M: Hypertension as an important factor for cerebrovascular atherogenesis in rats. *Stroke* 1976, 7:120-125.
26. Murakami S, Yamagishi I, Asami Y, Ohta Y, Toda Y, Nara Y, Yamori Y: Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 1996, 52:303-313.
27. Murakami S, Nara Y, Yamori Y: Taurine accelerates the regression of hypercholesterolemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1996, 58:1643-1651.
28. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y: Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol* 1996, 403:615-622.
29. Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H: Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr* 1999, 129:1705-1712.
30. Murakami S, Kondo Y, Toda Y, Kitajima H, Kameo K, Sakono M, Fukuda N: Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine. *Life Sci* 2002, 70:2355-2366.
31. Yamori Y, Murakami S, Nara Y: Activated acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase as a possible cause of rapid arterial fat deposition in genetic hypertensive rat models for atherosclerosis. *J Vasc Med Biol* 1991, 3:268-270.
32. Nakano A, Inoue N, Sato Y, Nishimichi N, Takikawa K, Fujita Y, Kakino A, Otsui K, Yamaguchi S, Matsuda H, Sawamura T: LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state. *J Hypertens* 2000.
33. Chiba Y, Ando K, Fujita T: The protective effects of taurine against renal damage by salt loading in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002, 20:2269-2274.
34. Wang LJ, Yu YH, Zhang LG, Wang Y, Niu N, Li Q, Guo LM: Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats: correlated with downregulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas. *Eur J Pharmacol* 2008, 597:75-80.
35. Kitamori K, Kobayashi M, Tsuchikura S, Hiraoka-Yamamoto J, Yasui N, Nara Y, Ikeda K, Yamori Y, Nakajima T: High fat diet-induced liver injury and lipid metabolic disorder in arteriolipidosis-prone rat (ALR) [abstract]. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Lifestyle Related Diseases* 2006, 33.
36. Yamori Y, Murakami S, Nara Y, Ikeda K: Stroke-prone SHR and arteriolipidosis-prone SHR as models for atherosclerosis: their mechanisms and application for nutritional and pharmacological studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995, 22: S244-245.
37. Yamori Y: Food factors for atherosclerosis prevention: Asian perspective derived from analyses of worldwide dietary biomarkers. *Exp Clin Cardiol* 2006, 11:94-98.
38. Yamori Y: Food culture: Development and Education. Paris: UNESCO 2009.
39. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Mizushima S, Nara Y, Simpson FO: Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (WHO-CARDIAC) Study. *J Hypertens* 2001, 19:535-538.
40. Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y, Yamori Y: Resting heart rate in relation to blood pressure: Results from the World Health Organization- Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison Study. *Int J Cardiol* 2000.

С остальными и источниками [41-109] можно ознакомиться в издательстве: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

#### Abstract

*Taurine (T) was first noted as beneficial for stroke and cardiovascular diseases (CVD) prevention in genetic rat models, stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP).*

*The preventive mechanisms of T were ascribed to sympathetic modulation for reducing blood pressure (BP) and anti-inflammatory action. Recent epidemiological surveys revealed the involvement of inflammatory mediators in the pathogenesis of stroke and also atherosclerosis for which T was proven to be effective experimentally. Arterio-lipidosis prone rats, a sub-strain of SHRSP selectively bred for higher reactive hypercholesterolemia, quickly develop not only arterial fat deposition but also fatty liver which could be attenuated by dietary T supplementation. CARDIAC (CVD and Alimentary Comparison) Study was a WHO-coordinated multi-center epidemiological survey on diets and CVD risks and mortalities in 61 populations. Twenty-four-hour urinary (24U) T was inversely related significantly with coronary heart disease mortality. Higher 24U-T excretors had significantly lower body mass index, systolic and diastolic BP, total cholesterol (T-Cho), and atherogenic index (AI: T-Cho/high density lipoprotein-cholesterol) than lower T excretors. T effects on CVD risks were intensified in individuals whose 24U-T and -magnesium (M) excretions were higher. Furthermore, higher Na excretors with higher heart rate whose BP were significantly higher than those with lower heart rate were divided into two groups by the mean of 24U-T, high and low T excretors. Since the former showed significantly lower BP than the latter, T may beneficially affect salt-sensitive BP rise. Included among the typical 61 populations, were Guiyang, China or St. John's, Newfoundland, Canada, in which the means of both 24U-T and -M were high or low, respectively. The former and the latter had low and high CVD risks, respectively. Australian Aborigines living at the coastal area in Victoria were supposed to eat T- and M-rich bush and sea foods and be free from CVD 200 years ago, but they presently have nearly the highest CVD risks indicating that T- and/or M-containing seafood, vegetables, fruits, nuts, milk, etc, similar to prehistoric hunters' and gatherers' food should be good for CVD prevention.*

*The preventive effects of T, good for health and longevity, first noted experimentally, were also proven epidemiologically in humans.*

Поступила 27/09 – 2010

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ХРОНИЗАЦИИ МИОКАРДИТА КАК ФУНДАМЕНТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ИММУНОГЕНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОГЕНОМОНИТОРИНГА

Шогенов З.С.<sup>2,1</sup>, Ахмедилова К.А.<sup>1</sup>, Табаксоева Д.А.<sup>1</sup>, Азиров М.М.<sup>1\*</sup>, Калинина Е.В.<sup>1</sup>, Хитров А.Н.<sup>3</sup>, Черепахина Н.Е.<sup>4</sup>, Сучков С.В.<sup>3</sup>, Потешкина Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ; <sup>2</sup> Городская клиническая больница №81; <sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии с курсом общей патологии; <sup>4</sup> Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России, ФГУЗ клиническая больница №85, Москва

### 1. Актуальность проблемы

Миокардиты – это поражения сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленные непосредственным или опосредованным (через иммунные механизмы) воздействием инфекции, химических и физических факторов, а также возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Миокардиты являются одной из основных проблем в клинике внутренних болезней и требуют патогенетически обоснованного лечения с применением комбинированных программ иммуно-терапии.

Ведущая роль в возникновении миокардитов принадлежит инфекционным заболеваниям, а наиболее частой первопричиной миокардитов является микробная (преимущественно, вирусная) инфекция, способствующая хронизации заболевания. Связь с предшествующей инфекцией выявляется у 60-80% больных.

Нельзя упускать из виду и возможную наследственную предрасположенность к данному заболеванию. По этой причине наряду с воспалением большое патологическое значение имеет и степень развития в пораженном миокарде фиброзной ткани, которая замещает участки паренхимы, содержащие поврежденные кардиомиоциты. Значительное разрастание фиброзной ткани обуславливает дальнейшее развитие систолической дисфункции и, в конечном итоге, формирование синдрома хронической СН.

С момента первичного инфицирования вирусом (*доклиническая* стадия) и до появления первых симптомов (*клиническая* стадия) миокардита проходит достаточно продолжительное время (от 1 до 4 недель), на протяжении которого у подавляющей части инфицированных больных происходит опосредованная иммунологическими механизмами элиминация вируса (рис. 1). При этом течение самого миокардита в постинфекционном периоде может приобретать характер хронического воспаления, которое поддерживается формируемым на фоне инфекции (часто персистирующей) постинфекционным клинико-иммунологическим синдромом (ПИКИС).

В своем развитии миокардит проходит несколько последовательных стадий, а именно:

(а) *начальную* стадию – с экстракардиальным инфекционным (первичным) синдромом и слабо-выраженным вторичным иммунодефицитом (ВИД);

(б) *промежуточную* стадию – стадию локализованных в миокарде очагов воспаления с картиной выраженного синдрома постинфекционного ВИД (СПИВИД);

(в) *конечную* стадию, включающую в себя миокардиодистрофию (МКД), которая сопровождается формированием постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС) или СПИВИД в сочетании с ПИФАС (СПИВИДАС) с возможной трансформацией изначально острого инфекционного миокардита (ИМ) в хронически-рецидивирующий миокардит (ХРМ), преимущественно, аутоиммунного генеза (АИМ) и развитием картины дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Трансформация первичного (инфекционного) миокардита в ХРМ (как правило, АИМ, с ассоциированным ПИФАС) с последующим формированием очагов МКД определяется, в значительной степени, факторами молекулярной (АГ) *мимикрии* со стороны инфицирующих возбудителей. У меньшей части больных, сохранивших в крови и ткани миокарда первичный микробный материал в активной форме, в дальнейшем развивается ХРМ с классическим набором клинико-морфологических признаков воспаления и формированием СПИВИД. Оба варианта течения миокардита требуют дифференцированного подхода к выбору схем лечебно-реабилитационных мероприятий и надлежащего контроля за лечением.

Миокардит, будучи хроническим воспалительным заболеванием с прогрессирующим течением, часто выступает в роли предвестника СН и ДКМП с формированием в итоге той или иной формы ПИКИС (в том числе, ПИФАС как одной из форм локализованного аутоиммунного синдрома) [7, 23, 30, 42, 48].

### 2. Особенности иммунопатогенеза ХРМ: фундаментальные и клинические аспекты

#### 2.1. Краткая история вопроса

Согласно современным представлениям, повреждение миокарда при первичных (инфекционных) миокардитах связано, главным образом, с запуском



Рис. 1. Стадии развития и прогрессирования миокардита.

Примечание: АТ – антитело; ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; НК – естественная клетка-киллер; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

цитотоксических реакций изначально в отношении патогенов-инфектов или миокардиальных клеток, инфицированных кардиотропным вирусом или внутриклеточным паразитом (ВКП) [22, 68]. Неизбежным следствием этого является повреждение кардиомиоцитов, сопровождаемое вторичными модификациями АГ структуры клеток сердца и рождением т.н. *neo*- и *super*АГ, в результате чего миокардиальные АГ становятся причинами аутоагрессии.

Согласно общепринятой точке зрения, первичные (*доклинические*) поражения мышцы сердца при миокардите возникают, чаще всего, вследствие токсического воздействия микробного агента, и степень участия в этих процессах иммунной системы пациента минимальна. При этом, однако, гибель кардиомиоцитов сопровождается активацией клеток иммунной системы, которые секретируют иммуномедиаторы, способные стимулировать гипертрофию миокарда [14, 36]. Весь этот комплекс изменений вызывает прогрессирующую дилатацию сердца и ведет к систолической и диастолической дисфункции и ухудшению насосной функции сердца в целом.

Развитие и прогрессирование миокардита ограничено конкретным органом-мишенью, в данном случае – тканью миокарда, что имеет весьма существенное практическое значение для интерпретации картины иммунопатологии. В этой связи при поиске потенциальных мишеней, участвующих в формиро-

вании ПИКИС, следует, в первую очередь, учитывать сами миокардиальные АГ (кардиомиозин/КМ и др.) или АГ детерминанты микробного происхождения, содержащие в своей структуре *мимикрирующие* эпитопы.

В настоящее время в литературе накоплен значительный фактический материал, касающийся непосредственного участия в патогенезе ХРМ иммунной системы. А среди глобальных факторов, способствующих хронизации миокардита, особое место занял ПИКИС, провоцируемый либо инфекционными факторами различной природы, либо особенностями самого заболевания и его осложнениями, либо неадекватно применяемыми антимикробными средствами. К наиболее часто встречающимся формам такого синдрома следует отнести СПИВИД, ПИФАС и СПИВИДАС. Поэтому естественно, что для ХРМ весьма характерна картина ассоциированной иммунопатологии, отражающая формирование того или иного варианта ПИКИС в зависимости от двух факторов – (а) спектра микробного пейзажа и (б) той или иной формы ПИКИС.

## 2.2. Современная модель патогенеза ХРМ

Принципиальными для предлагаемой нами модели эволюции миокардита с возможностью хронизации и соответствующими рисками развития постинфекционных осложнений являются масштаб и характер участия механизмов наследственной ветви имму-

нитета уже на ранних стадиях заболевания. Поэтому своевременная (адаптационно-приспособительная или лекарственно-принудительная) активация таких механизмов заметно минимизирует риск хронизации патологического (изначально инфекционного) процесса и препятствует прогрессированию большинства осложнений, оказывая в дальнейшем стимулирующий эффект на механизмы адаптивного иммунитета.

### **2.2.1. Наследственный иммунитет как ключевой фактор естественной резистентности в ходе хронизации миокардита.**

Особенности патогенеза и течения ХРИЗ и ХРМ, в частности, подтверждают важную роль иммуногенетических механизмов в патогенезе данной категории заболеваний.

**2.2.1.1. Комплекс HLA и его роль в патогенезе миокардитов.** Связь риска хронизации миокардитов с HLA до конца не установлена, однако, существуют единичные данные, указывающие на ассоциации между развитием АИМ и аллелями некоторых HLA-локусов, имеющих отношение к презентации АГ. В этой связи полученные [57] и данные [17], свидетельствующие о том, что клетки миокарда при АИМ активно синтезируют молекулы HLA класса II и, тем самым, приобретают способность распознаваться CD4<sup>+</sup>-Т клетками, привлекли особое внимание (рис. 2). Т.е., система HLA II осуществляет жесткий контроль над степенью предрасположенности особи к хронизации миокардита с индукцией и развитием ПИФАС, делая это через аутореактивные ЦТЛ, проактивированные *мимикрирующими* детерминантами вируса Коксаки [45].

**2.2.1.2. Механизмы фагоцитоза.** Для миокардитов и ХРМ, в частности, характерны выраженные нарушения в системе неспецифической резистентности, как одного из факторов наследственного иммунитета. Рядом авторов отмечены высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и, в особенности, *дефицит нейтрофильного фагоцитоза* на всех стадиях заболевания – от острой стадии до хронизации процесса.

Макрофаги (Мф) и продукты их жизнедеятельности имеют существенное значение в индуктивной стадии воспаления, а также в реструктуризации и поствоспалительной репарации ткани. Мф поступают в очаг воспаления благодаря хемотаксису, после чего на самых ранних этапах миокардита происходит лизис чужеродных клеток (бактериальных или инфицированных кардиотропным вирусом кардиомиоцитов) с последующим формированием в миокарде признаков местного воспаления [15, 16, 19, 20, 35, 47, 55, 56]. В большинстве работ, посвященных иммунопатологии при миокардитах, отмечены нарушения в составе фагоцитарного звена, имеющие плеiotропную природу и адресуемые как к генетическим факторам иммунного ответа, так и к воздействию микробных токсинов.

При крайне тяжелых вариантах миокардитов (например, при ЗАМ) фагоцитарная функция угнетается как качественно, так и количественно – на этом этапе формируется синдром *ингибирования презентации* Мф большинства инфекционных детерминант, сопровождающийся существенным уменьшением экспрессии HLA-молекул и резким обеднением резервов, предназначенных для осуществления иммунного ответа.

**2.2.1.3. Система комплемента.** Значительная роль среди инструментов наследственного иммунитета принадлежит также системе комплемента – одного из механизмов, реагирующих непосредственно на инфекционный возбудитель [13, 24, 26, 40, 44, 61, 70, 72, 74, 75, 80, 81, 82, 83]. Недостаточность системы комплемента может приводить к нарушениям классического пути активации и негативно влиять на процессы ранней нейтрализации патогена, приводя к утяжелению картины ПИКИС [3, 8, 10, 34, 73]. Так у большинства больных с бактериальным миокардитом отмечена недостаточность С1-С3, С5-С9, часто в сочетании с угнетением фагоцитарной функции естественных клеток-киллеров (НК).

Весомое место в прогрессировании ХРМ бактериальной природы занимает С3-компонент, дефицит которого обуславливает самые тяжелые формы миокардита с отсутствием резервов для элиминации погибших микробных клеток.

Функции комплемента тесно взаимосвязаны с процессами не только лизиса бактерий, но и хемотаксиса, опсонизации, а также апоптоза (*см. ниже*) Мф, что имеет существенное значение для формирования дефицита в составе наследственного звена иммунитета. При этом следует заметить, что, помимо традиционного участия в антимикробной защите, активация комплемента в структурах сердца может также приводить к повреждению самой ткани миокарда, главным образом, при реализации механизмов аутоагрессии при формировании ПИФАС (или СПИВИДАС), в связи с чем особое внимание должно быть уделено С5а-компоненту, который способен вызывать на ранних стадиях инфекционного воспаления блокаду фагоцитоза и приводить в итоге к параличу функций наследственного иммунитета.

В литературе также широко обсуждается версия оригинального механизма, посредством которого активированная система комплемента в сочетании с другими инструментами наследственной ветви иммунитета принимает участие в развитии и прогрессировании при миокардите воспалительного процесса.

Как считает большинство исследователей, в качестве маркеров при миокардитах и ХРМ, в частности, следует рассматривать сывороточные значения и соответствующие индексы С1, С3, СН50 и С5-С9, наиболее полно отражающие состояние системы

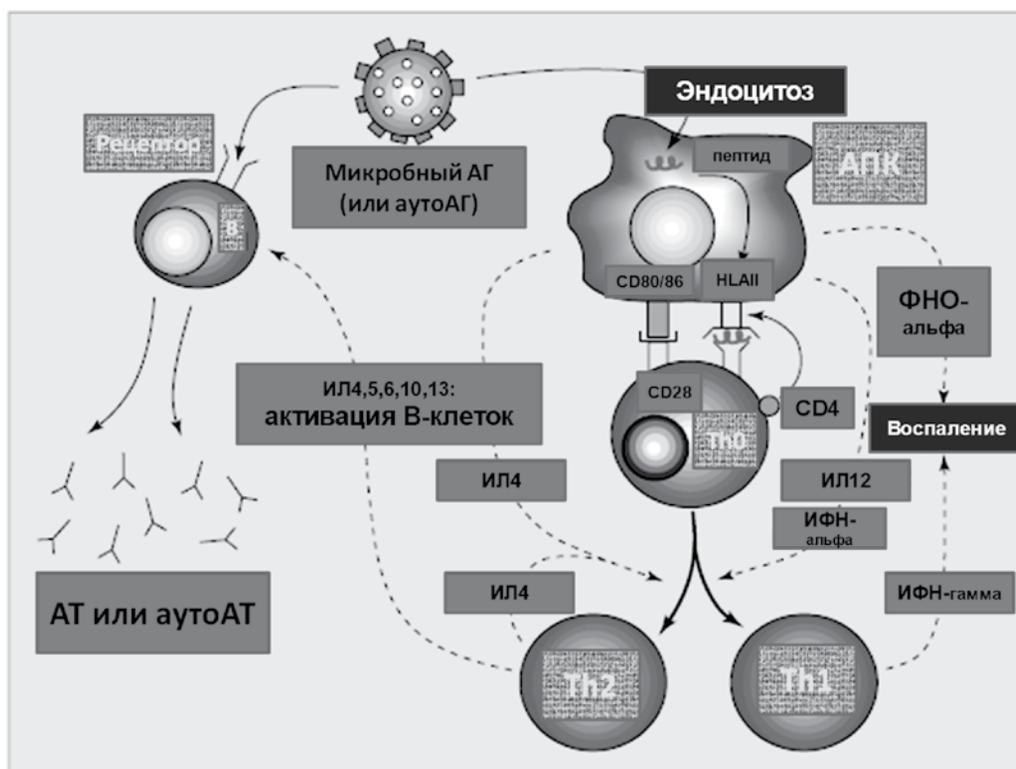


Рис. 2. Многоэтапный характер иммунного ответа при течении ХРИЗ.

**Примечание:** при развитии иммунного ответа на (микробный) АГ или (органотканевой) аутоАГ такой АГ-индуктор утилизирует сразу две мишени для запуска иммунного ответа, а именно: В-лимфоцит (через БКР непосредственно) и/или АПК (в АПК АГ подвергается процессингу с целью формирования высокоиммуногенного пептида); функции АПК при этом выполняют либо ДК, либо В-клетки; процессированные пептиды презентуются в виде тримолекулярного комплекса, состоящего из АГ пептида, ТКР (на поверхности “наивной” Th0-клетки) и молекул HLA II (в формировании такого комплекса также активно участвует молекула CD4); а взаимодействие молекул CD80/86 (расположенных на поверхности АПК) с молекулой CD28 (на Th0-клетке), обеспечивает рождение стимуляторного сигнала, необходимого для процесса активации Т-лимфоцитов, а именно: Th0 клетка-предшественник превращается либо в Th1-, либо в Th2-лимфоцит под влиянием соответствующих цитокинов (показано *штриховой* линией); процесс активации CD8<sup>+</sup>-клеток носит совершенно иной характер; ХРИЗ – хронически-рецидивирующее инфекционное заболевание; В – В-лимфоцит; АПК – АГ-презентирующая клетка; АГ – антиген; АТ – антитело; Th – Т клетка-хелпер; ДК – дендритная клетка; ТКР и БКР – Т-клеточный и В-клеточный рецепторы, соответственно; HLA – главный комплекс гистосовместимости; ФНО, ИФН и ИЛ – фактор некроза опухолей, интерферон и интерлейкин, соответственно.

комплемента при миокардитах в целом, в том числе, при хронизации заболевания.

**2.2.1.4. Дендритные клетки (ДК) и их роль в патогенезе миокардитов.** Клетки микроокружения в очаге миокардиального воспаления, в первую очередь ДК, принимают активное участие в контроле интенсивности воспалительного процесса и размеров самого очага, целый ряд многофункциональных цитокинов и адгезионных молекул (в том числе, с короткодистантным радиусом действия). Для разных категорий микробных патогенов (см. ниже), провоцирующих развитие ХРМ на фоне той или иной формы ПИКИС, ДК реализуют разные, но конкретные механизмы контроля, обеспечивая уникальную взаимосвязь между инструментами наследственного и адаптивного иммунитета и определяя формирование той или иной формы ПИКИС. Так, например, снижение содержания в периферической крови ДК рассматривается как важный признак СПИВИД

при тяжелых и прогрессирующих миокардитах. ДК играют ключевую роль в инициации первичного иммунного ответа и могут, естественно, претендовать на место перспективных кандидатов для будущих программ антимикробной иммунотерапии у больных миокардитами.

**2.2.1.5. Механизмы цитотоксичности.** Среди семейства цитотоксических клеток особая роль принадлежит НК, осуществляющих, наряду с Мф, функции первого бастиона антимикробной защиты. Данная субпопуляция, обладая мощным молекулярным комплексом с цитотоксическими свойствами (перфорин и др.), в значительной степени определяет эффективность работы наследственных механизмов антимикробной защиты.

При миокардитах, в частности, субпопуляции НК подвержены развитию аномалий в значительной степени. Причем, установлено, что состояние естественной цитотоксичности (ЕЦТ), помимо традиционных

параметров, определяется содержанием CD57<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD158a<sup>+</sup>, CD158b<sup>+</sup> и CD161<sup>+</sup> – клеток с высокоспециализированными функциями киллинга.

**2.2.1.6. Цитокины и другие иммуномедиаторы.** Нарушения в составе цитокинового каскада, в частности, преобладание синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными лежит, как известно, в основе хронизации инфекционно-воспалительного процесса и, в частности, миокардитов. В этой связи важную роль на самых ранних этапах первичного миокардита играет ряд цитокинов, обеспечивающих интенсивную миграцию (*траффик*) клеток между кровотоком и зоной воспаления в миокарде, а также иммуномедиаторный эффект в самом очаге поражения (в области *входных ворот* инфекции). Последнее вызывает особый интерес, ибо миокардит представляет собой локализованный вариант ПИКИС, в развитии которого хемокины и другие медиаторы принимают активное участие. А группа хемокинов и хемокиновых рецепторов, вовлеченных в механизмы реализации хемотаксиса, реально необходимы для защиты. Наряду с традиционной хемотактической активностью, хемокины принимают участие в активации лейкоцитов, индуцируют экспрессию молекул адгезии, необходимых для осуществления межклеточной кооперации в очагах воспаления и, тем самым, способствуют миграции лейкоцитов через эндотелий и внеклеточный матрикс [28, 58, 60, 65, 78, 84].

Другие цитокины (в первую очередь, селектины и адгезины, в частности, ICAM-1) также имеют выраженную тенденцию к росту сывороточных концентраций в периоды обострения миокардитов, что иллюстрирует важную роль сосудистого эндотелия в трансмиграции и накоплении иммунцитов (в том числе, нейтрофилов) в зонах воспаления и подтверждает необходимость создания препаратов нового поколения.

Еще одни, важные в патогенетическом отношении, цитокины – TNF- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$  – участвуют в формировании лимфоидной реакции на воспаление и местной резистентности к патогену, выступая при миокардитах в роли медиатора воспалительного ответа – продукция TNF- $\alpha$ , секретлируемого Т- и В-Лц, повышается в целом ряде случаев, в том числе, у больных, демонстрирующих признаки ПИФАС или СПИВИДАС. Поэтому на фоне первичной инфекции одной из причин индукции ПИФАС (или трансформации последнего в СПИВИДАС) может являться дисбаланс в сети цитокинов, проявляющийся усилением продукции провоспалительных и подавлением синтеза противовоспалительных цитокинов [5, 52, 87].

Так, для больных в ранних стадиях миокардита уже характерно повышение базального уровня ФНО- $\alpha$ , причем для более тяжелого и злокачественного течения заболевания характерны более высокие кон-

центрации этого цитокина, который продуцируется Лц и Мц, активируемыми непосредственно в очагах воспаления. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  в периферической крови больных миокардитом обычно рассматривается как фактор, утяжеляющий течение заболевания [18, 59, 66]. При этом нельзя не учитывать способность ФНО- $\alpha$  усиливать экспрессию Fas-АГ на клетках-мишенях, подготавливая их, тем самым, к апоптозу (*см. ниже*) [67].

Не менее важна в развитии ХРМ и роль другого провоспалительного цитокина – ИФН- $\alpha$ . В ходе развития и эволюции ХРМ участвуют клетки не только наследственной, но и адаптивной ветвей иммунитета с продукцией широкого спектра антимикробных и антитканевых ЦТЛ и АТ как базовых инструментов иммунной системы [9, 69].

Уже на ранних стадиях миокардита на фоне активной работы наследственного иммунитета начинает развиваться АГ-специфический иммунный ответ на внедрившийся возбудитель. При этом микроорганизм захватывается особым видом клеток, получивших название АГ-презентирующих или АПК (к ним, в частности, относятся ДК), которые с током лимфы мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где, вступая в контакт с Т-Лц, передают информацию о патогене.

Основным этапом АГ-специфического ответа является дифференцировка Т-Лц по двум ключевым направлениям:

Наблюдаемая при миокардите картина СПИВИД сопровождается формированием *диспропорций* и в соотношении Т-хелперов, и Т-супрессоров. Более того, сложность течения миокардитов с рисками хронизации и трансформации в ХРМ обусловлена тенденцией к неблагоприятному пути эволюции иммунного ответа – переключению с Th1-пути, направленного на элиминацию первичного микробного возбудителя, на Th2-зависимый иммунный ответ, провоцирующий тенденции к суперинфицированию и развитию более тяжелых форм ПИКИС.

При ХРМ и, особенно, АИМ отмечены случаи увеличения в крови не только общего числа зрелых Т-Лц, но и некоторых регуляторных субпопуляций, несущих активационные маркеры, что может свидетельствовать о существовании иных механизмов (в том числе, аутоиммунного генеза), отличных от классического СПИВИД. И, действительно, при наиболее тяжелых формах ХРМ продемонстрировано формирование ПИФАС на фоне СПИВИД (т.е., СПИВИДАС), особенно при смешанных (бактериально-вирусных или вирусно-паразитарных) инфекциях, с резкой активацией аутореактивных ЦТЛ и гиперсекрецией провоспалительных цитокинов. Для большинства таких больных (преимущественно, с АИМ) характерна типичная картина ПИФАС, для которого ключевое значение в случае, например,

Клинические критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>● наличие причинного фактора, вызывающего СПИВИД</li> <li>● затяжной или хронический воспалительный процесс, безотносительно к локализации, с частыми рецидивами</li> <li>● активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена инфекционного возбудителя в динамике болезни, вовлечение в процесс других органов</li> <li>● устойчивость к антибактериальной терапии</li> </ul>
Критерии структурного иммунодефицита
<ul style="list-style-type: none"> <li>● наличие клинических признаков</li> <li>● снижение показателей, характеризующих содержание и функцию лимфоцитов и их субпопуляций, неспецифических факторов защиты ниже физиологических значений</li> <li>● диагностически значимым является снижение 2-3 показателей для одного звена иммунной системы или комбинированные нарушения</li> </ul>
Критерии функционального иммунодефицита
<ul style="list-style-type: none"> <li>● наличие клинических признаков</li> <li>● лабораторные показатели, характеризующие содержание и функцию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и их субпопуляций, других неспецифических факторов защиты в пределах физиологических значений</li> </ul>

Рис. 3. Клинико-иммунологические критерии СПИВИД.

Примечание: СПИВИД – синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита.

ЗАМ и МКС имеют увеличение индексов активации Т/В-Лц, рост экспрессии активационных маркеров на клетках обеих линий дифференцировки, формирование диспропорций в составе иммунорегуляторных субпопуляций с одновременным возрастанием роли ДК, значительное уменьшение интенсивности апоптоза аутореактивных ЦТЛ, что согласуется с мнением большинства исследователей, подчеркивающих исключительную значимость механизмов Th1-зависимой аутоагрессии против миокарда в патогенезе АИМ. У больных с ДАМ выраженных признаков иммунопатологии не обнаружено, в связи с чем данную группу можно рассматривать как самостоятельный вариант течения АИМ, требующей индивидуального подхода к разработке патогенетически обоснованных, но иных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Весьма интересной представляется и субпопуляция с фенотипом  $CD30^+$ , имеющая тенденцию к динамике при АИМ и коррелирующая с целым рядом других субпопуляционных параметров – свидетелей активации ДК и Т-звена иммунитета.

Еще одной субпопуляцией, способной влиять на процессы реализации физиологических эффектов, являются  $CD44^+CD62L^+$  Т-Лц, несущие рецепторы к комплементу и участвующие на определенных стадиях хронизации миокардитов с развитием АИМ в индукции комплемент-зависимой цитотоксичности и процессах активации и пролиферации аутореактивных к миокарду ЦТЛ. Содержание в крови вышеуказанных клеток возрастает в случаях ЗАМ и МКС, коррелируя с ростом других субпопуляций, экспрессирующих активационные маркеры.

Существенное место занимает появление в крови больных с АИМ значительного числа  $CD45R0^+$  Т-Лц, способных прилипать в составе миокардиальных очагов воспаления к компонентам микроокружения и выполняющих функции Т-клеток памяти или индукторов Т-хелперов.

Особый интерес вызывают НК, составляющие гетерогенную популяцию Лц с широким спектром мишеней для атаки. На фоне стабильной численности определенной части НК с каноническими фенотипами, отмечено возрастание ряда особых субпопуляций – с фенотипами  $CD8^+CD57^+$  и  $CD4^+CD7^+CD28^-$ . Не исключено, что именно эти специализированные клетки-киллеры могут являться активным участником событий на самых ранних стадиях хронизации миокардита и индукции ПИФАС, фокусируя свой цитотоксический потенциал в зоне воспаления и определяя, в значительной степени, тяжесть заболевания и его неблагоприятный прогноз.

В роли партнера НК на ранних стадиях хронизации АИМ могут выступать лимфокин-активированные клетки-киллеры (LAK) и субпопуляция с фенотипом  $CD8^+CD28^-$ , способная секретировать субстанции с цитолитическими свойствами и вызывать активную деструкцию миокарда с формированием ДКМП с переходом в дальнейшем в МКД. Продемонстрированные нами ассоциативные взаимосвязи между содержанием в крови субпопуляций, экспрессирующих маркеры активации с одной стороны и течением АИМ, с другой, позволят дать обоснованную клиническую оценку корреляционных взаимоотношений между субпопуляционными фенотипами и формированием той или иной формы ХРМ.

Для больных с ЗАМ и МКС отличительной особенностью являются и признаки гиперфункции В-звена, проявляющей себя в увеличении численности зрелых В-Лц и возрастании, в ряде случаев, ЗАМ и МКС сывороточных аутоАТ, что типично для формирования аутоиммунного синдрома. При этом интересно, что на фоне роста большинства субпопуляций с В-клеточными фенотипами у больных с ЗАМ и МКС количество CD7<sup>+</sup>-Лц при МКС снижено. Обнаруженные нами сдвиги в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета сочетаются при ЗАМ и, отчасти, при МКД с низкими индексами апоптоза циркулирующих в крови Т-Лц.

В случае ЗАМ одним из важнейших иммунологических критериев прогрессирования процесса является обогащение периферической крови субпопуляциями ДК, гиперфункция которых обуславливает нарушение процессов презентации АГ клеткам иммунной системы, а, в конечном итоге, формирование признаков аутоиммунного синдрома. Четыре важнейших субпопуляции ДК, экспрессирующих функционально активные маркеры CD28/CD80/CD83/CD86, увеличены у больных с ЗАМ, провоцируя персистирующую активацию Т-звена.

Самостоятельный интерес представляет факт увеличения в крови больных субпопуляций, несущих адгезивные молекулы, участвующих в реализации миграционных свойств клеток и обеспечивающих сложный механизм взаимодействия иммунцитов с компонентами внеклеточного матрикса и регулирующих, тем самым, характер и интенсивность аутоиммунного воспалительного процесса в очагах поражения миокарда. Среди клеток с адгезивными фенотипами тенденцию к росту у больных с ЗАМ и МКС проявили в разных диапазонах большинство субпопуляций, а через взаимодействие с клетками, экспрессирующих, помимо адгезинов, различные рецепторы к адгезивным и костимуляторным молекулам, возможно осуществлять контроль за миграцией Т-Лц и Мф через эндотелий сосудов, что может играть важную роль в патогенезе ранней фазы АИМ. Не исключено, что в ближайшем будущем участие клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, в патогенезе процессов хронизации миокардитов и АИМ, в частности, станет важнейшей составляющей в создании новой терапевтической идеологии в лечении ХРМ и других ХРИЗ аутоиммунного генеза.

Прогрессирование АИМ и риск хронизации заболевания с трансформацией в ДКМП или МКД с одновременным формированием ПИФАС или СПИВИДАС зависят, в числе прочих факторов, от субпопуляционной архитектоники периферической крови. При этом содержание в кровотоке отдельных субпопуляций и, более того, их комбинации в составе определенных клеточных кластеров обнаруживают коррелятивную зависимость как между

отдельными кластерами в пределах анализируемой численности субпопуляционных параметров, так и между кластерами и формой ПИКИС и/или вариантом течения заболевания. При анализе межкластерных взаимосвязей наиболее значимые корреляции установлены в группе с ЗАМ для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и маркеров ДК – с другой. При МКД такого рода корреляция свое значение утрачивает в силу нормализации в кровотоке значительной доли регуляторных ДК. Для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и степенью агрессивности основного заболевания (при ЗАМ отмечалось увеличение всех маркеров, а при ДАМ рост ограничился двумя – CD28<sup>+</sup> и CD80<sup>+</sup>), с другой, также установлены весьма значимые корреляции. В то же время у больных с МКД, отличающихся по характеру течения от остальных пациентов, в корреляционную группу вошли субпопуляции с иными активационными маркерами, а именно, CD38<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>, динамика которых обнаруживала прямую корреляционную зависимость с другими клиническими параметрами – частотой обострения АИМ и развитием экстракардиальных очагов поражения.

Не менее существенной является выявленная нами коррелятивная зависимость между содержанием клеток, экспрессирующих активационные маркеры, и клетками с цитотоксическими функциями. Такие корреляции продемонстрированы для клеток с активационными фенотипами CD28<sup>+</sup>, CD80<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>, с одной стороны, и цитотоксическими клетками с фенотипами CD94<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>, с другой, для больных с ДАМ и для более широкого диапазона клеток с обеих сторон (CD28<sup>+</sup>, CD80<sup>+</sup>, CD86<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>CD150<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD158<sup>+</sup>a/b, HLA-DR<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD161<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>) для пациентов с ЗАМ. В группе с ЗАМ обнаружена обратная зависимость – на фоне роста большинства клеток с активационными фенотипами отмечено снижение числа высокоспециализированных цитотоксических клеток с фенотипами CD57<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>, CD94<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>, CD158<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD158<sup>+</sup>.

Механизмы цитотоксичности (в том числе, АТ-зависимой и АТ-опосредованной) при аутоиммунном синдроме, как известно, имеют решающее значение для прогрессирования АИМ и ухудшения сократительной функции миокарда в ходе прогрессирования миокардита. В этой связи весьма показательным является еще один пример ассоциативности – при положительной динамике большинства цитотоксических клеток с каноническими фенотипами течение болезни приобретает злокачественный характер в случае активной формы АИМ и прогрессирующую форму – в случае МКД.



Рис. 4. Развитие ПИФАС.

**Примечание:** первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии ПИФАС двумя путями: (а) за счет ресурсов молекулярной мимикрии со стороны перекрестно-реагирующих (мимикрирующих) АГ детерминант патогена (красные стрелки); (б) способности патогена генерировать АГ-неспецифические сигналы (синие стрелки), способствующие индукции хронического воспалительного процесса с дальнейшим прогрессированием иммунного ответа через т.н. адьювантный эффект; ПИФАС – постинфекционный аутоиммунный синдром; АГ – антиген.

Весьма интересны прямые взаимосвязи между активностью и степенью агрессивности АИМ, с одной стороны, и динамикой клеток еще с одним активационным фенотипом  $CD21^+$  – если при ДАМ отмечается едва видимый рост численности указанной субпопуляции, то в группе с ЗАМ такая корреляция приобретает выраженный характер. У больных с МКД ассоциативность такого рода отсутствовала. Можно, таким образом, полагать, что экспрессируемый на ДК и В-Лц  $CD21^+$  – маркер, являющийся рецептором для комплемента, приобретает ключевое значение для активации В-клеток и индукции механизмов комплемент-зависимой АГ-опосредованной цитотоксичности, в первую очередь, при прогрессировании АИМ, что и наблюдается при ЗАМ.

Существенное значение для лечащего врача имеет обнаруженная нами прямая корреляционная зависимость между степенью агрессивности заболевания в случае ЗАМ и прогрессирования МКД, с одной стороны, и динамикой клеток с фенотипом  $CD44^+$ , определяющих характер межклеточных контактов в зоне воспалительного очага, с другой. При ДАМ такая корреляция отсутствует.

Иными словами, неоднозначность аномалий в составе клеточных субпопуляций и их функциональной активности может указывать на поражение при ХРМ более глубоких (в том числе, регуляторных) звеньев иммунитета, определяющих картину ПИКИС. По мнению исследователей, особую клиническую значимость в практике ведения больных с миокардитами приобретает скрининг регуляторных субпопуляций, в число которых входят, в первую очередь, клетки,

несущие активационные маркеры. Более того, изучение экспрессии активационных маркеров на клетках периферической крови имеет значительные преимущества по сравнению с изучением эндомикардиальных биоптатов, оснащая врача общей практики, в сущности, неинвазивным методом иммунодиагностики, позволяющим осуществлять мониторинг за состоянием иммунной системы пациента и проводить обоснованный подбор терапии.

#### 2.2.2.2. Роль проапоптотических механизмов.

В регуляции апоптоза иммуноцитов (преимущественно, Т-Лц) и иных клеток, участвующих во взаимодействии иммунной системы пациента с инфекционным возбудителем в ходе развития и прогрессирования ХРИЗ и ХРМ, в частности, важнейшим участником является *Fas*-система, которая играет центральную роль в функционировании иммунной системы и гомеостаза в целом, что немаловажно для практического врача, ведущего непрерывный мониторинг пациентов с ХРИЗ и ХРМ, ассоциированных с ПИКИС.

В наших работах мы обнаружили более, чем у трети больных с ХРМ, повышенное содержание в крови  $CD95$ -Лц, что свидетельствует об активации апоптоза при хронизации миокардита, в первую очередь, на фоне ПИФАС. В этой связи изучение ассоциативных связей между параметрами апоптоза, с одной стороны, и другими показателями антимикробного иммунитета, с другой, позволяет прогнозировать характер течения ранних форм миокардита, в том числе, у часто болеющих пациентов. Не исключено, что значительная часть из компонентов этой сложной по архитектонике системы будет задействована в создании современных фармпрепаратов для контроля за апоптозом как иммуноцитов, так и пораженных микробным патогеном клеток-мишеней (в том числе, кардиомиоцитов) у больных миокардитами.

#### 2.2.2.3. Особенности В-клеточного звена.

К настоящему моменту накопилось достаточно данных, свидетельствующих об определённой роли гуморального иммунитета в развитии ХРИЗ и ХРМ, в первую очередь, миокардитов аутоиммунной природы.

Большинство авторов отмечают высокие цифры сывороточных IgG- и IgM-изотипов, особенно в острой и активной (при ХРМ) фазе миокардита, а также тенденцию в отдельных случаях к гиперсекреции IgA.

Стадий-зависимую тенденцию к росту сывороточных титров IgG продемонстрировали ряд авторов, доказавшие достоверную корреляцию между высоким содержанием в крови IgG в активных фазах ХРМ и снижением содержания в стадии ремиссии, причем между динамикой IgG как критерияльных маркеров повреждения миокарда и рядом других параметров иммунитета выявлены выраженные ассоциативные связи. При наличии микробного АГ со слабым имму-

ногенным потенциалом, находящегося в избытке по отношению к антимикробным АТ (что характерно для некоторых форм СПИВИД), небольшие по размерам (малые) ЦИК могут длительное время оставаться в кровотоке, не участвуя в активации компонента (и поэтому лишены возможности поддерживать воспалительный процесс в этом традиционном для процессов воспаления ключе). Такого рода ЦИК, однако, циркулируя в крови на протяжении длительного периода времени, провоцируют аутоиммунное повреждение стенки сосудов, что следует также учитывать при составлении прогноза ХРИЗ и ХРМ, в частности.

Помимо АТ с известными патогенными идиотипами, большое внимание при миокардитах должно уделяться *природным* АТ, входящих в IgM-семейство и обнаруживаемых на ранних стадиях миокардита. Такие АТ имеют низкую *авидность*, однако, величины этой авидности сопоставимы со степенью *аффинности* ТКР, связывающие функции которых достаточно изучены.

Важную роль в прогрессировании процесса при миокардитах могут играть и высокоавидные АТ IgG-изотипа, причем цитотоксическая активность сывороток в отношении мишеней определяется не только *авидностью* и *идиотипическим* спектром АТ, но и соотношением в популяции таких АТ высоко- и низкоавидных фракций, когда высокоавидные АТ IgG-изотипа поливалентно связываются с микробными эпитопами и ведут к реализации эффекторных функций антимикробных АТ.

Особый интерес привлекают каталитические АТ (*абзимы*), обладающие, подобно ферментам, специфической каталитической (ДНК-гидролизующей или протеолитической) активностью в отношении индуцирующего АГ. В этом плане наиболее информативный объект для ХРМ и, в особенности, АИМ представляют АТ с протеолитической активностью или *АТ-протеазы*. У определенной части больных с АИМ присутствуют АТ-протеазы и ДНК-абзимы в едином тандеме.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что существуют два принципиальных пути нарушений иммунного ответа, способствующих при миокардитах хронизации инфекционного процесса: (а) дефект эффекторных звеньев и (б) нарушения в системе межклеточной регуляции. В последнем случае внимание клинициста представляется особенно важным с точки зрения превентивных мероприятий, препятствующих хронизации миокардита (и/или его трансформации в АИМ) с формированием ПИФАС или СПИВИДАС.

Вышеизложенное требует более углубленного исследования в отношении эффекторной и регуляторной функций В-звена иммунитета, однако его следует учитывать при составлении прогноза миокар-

дитов на фоне той или иной формы ПИКИС и для формулирования программы иммуногенодиагностики и протокола иммунотерапии.

### 2.3. Особенности базового арсенала средств взаимодействия микробного возбудителя с инструментами антимикробного иммунитета: синдромальные последствия их реализации (формирование ПИКИС) и их взаимосвязь с хронизацией миокардита

В хронизации инфекционного заболевания и миокардитов, в частности, развитии осложнений и формировании синдромальной иммунопатологии важную роль играет ряд факторов, среди которых ключевое место принадлежит:

(а) особенностям иммунореактивности инфицированного пациента;

(б) патогенному (в том числе, *мимикрирующему*) потенциалу инфекционного возбудителя (в том числе, бактериальной природы).

В патогенезе ХРИЗ, к которым относится ХРМ, существенная роль принадлежит первичному и суперинфицирующему инфекционным патогенам, способных в тандеме формировать крупные микробные ассоциаты. При этом у большинства больных миокардитами, как правило, обнаруживаются в различных сочетаниях весьма определенные типы вирусов и/или высевается традиционная бактериальная (или паразитарная) микрофлора, значительная часть которой обладает выраженными адгезивными свойствами, усиливающими патогенный потенциал инфицирующих возбудителей.

При этом роль микробов не ограничивается только патогенным потенциалом. Так, формирование у больного миокардитом ПИФАС или трансформация СПИВИД в СПИВИДАС определяется широкой палитрой факторов микробной природы (в том числе, факторами *молекулярной мимикрии*), однако, анамнестическая связь с предшествующей инфекцией у таких больных выявляется не во всех случаях, а попытки локализовать сам микробный ассоциат не всегда успешны. Поэтому рассматривать патогенез ХРМ и оценивать факторы, способствующие хронизации миокардита, в рамках обновленной модели патогенеза следует всегда с учетом двух базовых условий, а именно, (а) формируемого ПИКИС и (б) микробного пейзажа, участвующего в формировании формы синдрома.

#### 2.3.1. Формы ПИКИС в ходе развития, прогрессирования и хронизации миокардитов

2.3.1.1. СПИВИД у больных с ХРМ. В большинстве случаев хронизация миокардита сопровождается формированием классического варианта СПИВИД, роль которого в развитии персистирующего инфекционного процесса можно понять, проанализировав спектр механизмов, участвующих в иммунной защите макроорганизма от действия инфекционных агентов.

СПИВИД характеризуется снижением функции эффекторных звеньев иммунной системы (а точнее, подавлением механизмов клеточного или гуморального иммунитета), что существенно ослабляет иммунный ответ на патогенный инфекционный фактор, приводя к его персистенции или *суперинфицированию* условно-патогенными микроорганизмами, способными поддерживать в миокардиальных очагах воспалительный процесс, усугубляя тяжесть заболевания и провоцируя риски вторичных осложнений [6, 16, 21, 36, 43, 76, 77]. А сочетанная инфекция с участием бактериальных, вирусных и паразитарных возбудителей характерна для больных с выраженными нарушениями в составе, в первую очередь, наследственного звена иммунитета; механизмы адаптивного иммунитета играют при этом важную, но второстепенную роль.

Одним из важнейших факторов, определяющих развитие того или иного типа иммунного ответа, является локализация возбудителя.

При внеклеточной локализации возбудителя (большинство бактерий, грибы, крупные паразиты) АГ возбудителя доступны для распознавания иммунной системой, и поэтому развивается преимущественно В-клеточный ответ, опосредуемый Th2-лимфоцитами с синтезом антимикробных АТ, оказывающих в отношении возбудителя прямое воздействие. Итогом такого ответа, как правило, является картина СПИВИД (рис. 3), иногда трансформирующаяся в СПИВИДАС. Классическим примером такого ответа является стрептококковый миокардит (в особенности, у больного СПИД), при которой другие механизмы иммунологической реактивности имеют вспомогательное значение.

При внутриклеточной локализации возбудителя развивается клеточный иммунный ответ с продукцией ЦТЛ и макрофагов, опосредуемый Th1-лимфоцитами. Образующиеся при этом типе ответа антимикробные АТ неспособны взаимодействовать с внутриклеточными формами микробного патогена, что существенно ограничивает защитную роль АТ. В таких случаях происходит не избирательная элиминация возбудителя, а гибель всего кардиомиоцита, что способствует развитию обширных деструктивных процессов в ткани миокарда и формированию картины СПИВИД или ПИФАС (а часто и СПИВИДАС).

Сегодня уже не секрет, что при внутриклеточной локализации возбудителя одной из весомых и патогенетически обоснованных причин хронизации миокардита является развитие иммунного ответа не по Th1-, а по Th2-типу. При таком сценарии образующиеся антимикробные АТ способны взаимодействовать только с внеклеточными формами инфекционного возбудителя (например, в случае миокардита бактериальной этиологии или на фоне очередного обострения ХРМ, спровоцированного присоединившейся к виру-

сной бактериальной инфекции), что существенно ограничивает защитную роль гуморального звена [1, 2]. Сценарий такого рода наблюдается при образовании очагов миокардиодистрофии по мере прогрессирования вирусного миокардита и его трансформации в АИМ.

Угнетение АТ-продуцирующей функции В-лимфоцитов может быть связано и с необоснованным выбором схемы антимикробной терапии, что крайне негативно отражается на эффективности лечения в целом. Более того, неконтролируемая нагрузка пациента, страдающего ХРМ, антимикробными препаратами, ведет к персистенции инфекции и появлению мутаций, индуцирующих формирование синдрома лекарственной резистентности.

Структура СПИВИД неоднородна при различных вариантах миокардита. Так, для основной массы больных со СПИВИД (около 20–30% от общей численности пациентов с ХРМ) характерна комбинированная форма синдрома, тогда как у больных с доброкачественным течением миокардита (ДАМ) и миокардиодистрофией преобладают селективные варианты (например, селективный Т-лимфоцитарный ВИД или дефицит фагоцитарной функции).

Немаловажную негативную роль в хронизации миокардита и прогрессировании ХРМ, наряду со СПИВИД, играет присоединяемое к очагам аутоиммунное воспаление, индуцируемое вторичным повреждением миокардиальной паренхимы. Такого рода повреждения могут быть спровоцированы АГ мимикрией со стороны микробных патогенов (см. ниже), что приводит, как правило, к формированию ПИФАС (или СПИВИДАС), осложняющих течение основного заболевания и снижающего эффективность проводимой терапии.

**2.3.1.2. ПИФАС у больных с ХРМ.** Длительная АГ стимуляция в зоне первичного миокардиального воспаления может приводить к развитию локальной аутоагрессии против ткани-мишени (прежде всего в области *входных ворот* инфекции). Особый интерес в связи с угрозой аутоагрессии представляет собой вышеупомянутый ПИФАС, в основе которого лежит активация аутореактивных ЦТЛ и продукция широкого круга АТ, перекрестно реагирующих и с эпитопами патогена-инфекта, и с органо-тканевыми (миокардиальными) АГ инфицированного пациента (в рамках феномена *АГ мимикрии*) (рис. 4).

Феномен молекулярной *мимикрии* продемонстрирован для перекрестно-реагирующих с миокардиальными эпитопами АГ детерминант целого ряда вирусов [79, 88] и группы хламидийных инфекций. На предранних стадиях развития миокардита (в фазе первичной вирусной инфекции) авторы обнаруживали высокие титры АТ сразу к двум категориям детерминант — вирус-специфическим и миокардиальным [64]. По мере снижения уровня виремии и заверше-

ния фазы инфекции титр основных противовирусных АТ заметно уменьшался, тогда как концентрация антимиокардиальных аутоАТ значительно возрастала, свидетельствуя о прогрессировании аутоагрессии и развитии типичной картины АИМ полным набором клинико-серологических и иммунологических признаков.

**Патоген-инфект.** Последствия такого феномена, в основе которого лежит активация аутореактивных ЦТЛ перекрестно-реагирующими (*мимикрирующими*) эпитопами патогена-инфекта, реализуются при распознавании Т-клетками аутоАГ детерминант. При этом эффекты *мимикрии* сводятся к активации дополнительных (антимиокардиальных) клонов аутореактивных ЦТЛ, ранее (в инфекционной фазе) уже проактивированных патогеном. Более того, даже после элиминации *мимикриющего* АГ (или патогена в целом) клиническая картина ПИФАС может не только сохраняться, но и прогрессировать за счет широты перекрестной реактивности, заложенной в природе реагирующих между собой детерминант двух различных категорий – микробного происхождения и аутоэпитопов пациента. Поэтому ПИФАС, обладающий “ураганным” по своей природе характером, способен атаковать организм пациента практически с любого органа, давая развитие не только локальным, но и системным формам аутоиммунной патологии, причем риски и масштабы такой патологии резко возрастают с увеличением частоты инфекционных заболеваний и набора патогенных факторов (в случае *микст-инфекций*) [11, 25, 49, 53, 57, 64, 70, 84, 85,]. А развивающиеся в этих условиях СПИВИД и СПИВИДАС снижают возможности иммунитета, способствуя персистенции возбудителей и развитию, таким образом, порочного круга, поддерживающего в миокарде патологический процесс.

Особо интенсивное развитие ПИФАС связано с активацией лимфоцитов под влиянием *супер*АГ (комплексов обычных микробных АГ с лекарственными метаболитами), а также высвобождения в кровотоке т.н. *криптических* (внутримолекулярных) аутоАГ детерминант (феномен *диверсификации эпитопов*) вследствие повреждения тканей пациента инфекцией.

Так, в ходе инфекционной (начальной) фазы заболевания (до момента индукции ПИФАС) антимиокардиальные АТ и, что особенно важно, антимиокардиальные ЦТЛ нацелены на конкретный фрагмент микробного АГ или патогена в целом, утилизируя набор собственных ТКР и возможности АПК.

Естественно, если микробный АГ, презентруемый Т-клеткам инфицированного пациента, обладает *мимикрией* с миокардиальными АГ этого же пациента, иммунная система, как правило, начинает атаку не только на внедрившиеся патогены, но и на миокард пациента, ткань которого экспрессируют пере-

крестно-реагирующие с патогенами эпитопы. Даже после элиминации патогена клиническая картина ПИФАС может прогрессировать за счет широты перекрестной реактивности, заложенной в природе *мимикрирующих* АГ детерминант сразу двух различных категорий – эпитопов микробного происхождения и эпитопов миокарда. Таким образом, ПИФАС способен атаковать в организме инфицированного пациента практически любой орган или ткань, давая в постинфекционной фазе заболевания начало развитию АИМ одной из форм ХРМ.

**2.3.1.3. СПИВИДАС у больных с ХРМ.** Наблюдаемые у таких больных нарушения в составе адаптивной ветви иммунитета, сопровождающиеся формированием у пациента СПИВИДАС, существенно осложняют течение инфекционного заболевания, способствуя его хронизации. Особое место занимает СПИВИДАС у больных с локализацией инфекционного процесса в пределах конкретного органа или ткани – (а) респираторные заболевания (хронический обструктивный бронхит и др.) или (б) инфекционно-воспалительные заболевания сердца (ХРМ и эндокардиты).

### 3. Заключение

СПИВИД, являясь определяющим фактором на ранних стадиях развития ХРИЗ и миокардитов, в частности, по мере хронизации основного заболевания уступает место новым факторам иммунопатологии – факторам аутоиммунной агрессии (ПИФАС и СПИВИДАС).

При этом, если ПИФАС занимает лидирующее положение на промежуточных стадиях воспалительного процесса, то СПИВИДАС, обусловленный сразу двумя механизмами иммунопатологии – аутоиммунной агрессией в сочетании с ВИД, является, по сути, формой ПИКИС, который определяет не только масштаб хронизации заболевания, но и распространенность деструктивных и воспалительных поражений, что диктует неблагоприятный прогноз для пациента. Более того, в поздних стадиях развития и прогрессирования миокардита, когда инфекционный процесс затухает, а течение заболевания становится хронически-рецидивирующим (в том числе, с участием ПИФАС или СПИВИДАС), иной становится и сама система критериальных признаков миокардита.

Очевидно то, что течение миокардита зависит, как правило, сразу от двух ключевых факторов патогенеза – (а) патогенного (в том числе, мимикрирующего) потенциала инфекционного возбудителя и (б) формы ПИКИС. Поэтому в соответствии с задачами в основу рекомендуемой нами диагностической идеологии в отношении больных с ХРМ следует положить сочетание двух категорий исследований:

1) патогенетически ориентированную диагностику формы ПИКИС;

2) этиотропную диагностику основного заболевания, а лечение таких пациентов должно быть направлено не только на ликвидацию инфекционного возбудителя, но и на восстановление физиологического уровня иммунного гомеостаза с минимизацией масштабов ПКИС.

### Литература

1. Антонов В.П., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии, 2001, 63(1), 47-51.
2. Борисов И. А. Пиелонефрит. Нефрология, 2000, 383 – 399
3. Палеев Ф.Н., Палеев Н.Р., Котова А.А. и др. Аутоиммунный миокардит: современные аспекты иммунопатогенеза // Вестн. РАМН. – 2002. – № 10. – С.52-56.
4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. "Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система". М.: Издательство БИНОМ, 2003. – 856 с.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П.. Физиология естественных киллеров. М. Медицина Здоровье, 2005.
6. Синюхин В. Н., Ковальчук Л. В., Ходырева Л. А. и др. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита//Урология, 2002,1, 7-11.
7. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенно-диагностики// Терапевтический архив 2007, 79(4), 71-76.
8. Carballido J.A., Alvarez-Mon M., Olivier C. Inflammatory pathology in urology. Standardization //Actas Urol Esp, 2003, 27(3), 173-179.
9. Afanasyeva M., Wang Y., Kaya Z. et al. Experimental autoimmune myocarditis in A/J mice is an interleukin-4-dependent disease with a Th2 phenotype // Am. J. Path. – 2001. – V. 159, No. 1. – P. 193-203.
10. Andres O., Obojes K., Kim K.S. et al. CD46- and CD150-independent endothelial cell infection with wild-type measles viruses//J Gen Virol, 2003, 84(Pt 5), 1189-1197.
11. Bach J.F. Infections and autoimmunity//Rev. Med. Interne, 2005,1, 32-34.
12. Bauer J., Rauschka H., Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective // Glia, 2001, 36(2), 235-243.
13. Benoist C., Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? // Nat. Immunol., 2001, 2(9), 797-801.
14. Capdevila Cogul E., Martin Ibanez I., et al. First urinary tract infection in healthy infants: epidemiology, diagnosis and treatment // An Esp Pediatr., 2001, 55(4), 310-314.
15. Carballido J.A., Alvarez-Mon M., Olivier C. Inflammatory pathology in urology Standardization // Actas Urol Esp, 2003, 27(3), 173-179.
16. Cheung M.C. et al. A cryptic cause of cryptococcal meningitis, 2003, 168(4).
17. Chijioke A. Current concepts on pathogenesis of renal tuberculosis// West Afr J Med., 2001, 20(2), 107-110.
18. Eriksson U., Kurrer M.O. et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma // J. Immunol. – 2001. – V.167, No.9. – P. 5464-5469
19. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR et al. From infection to autoimmunity // J Autoimmun 2001 May;16(3):175-86
20. Figdor C.G. Molecular characterization of dendritic cells operating at the interface of innate or acquired immunity //Pathol Biol (Paris), 2003, 51(2), 61-63.
21. Fremeaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A., Blouin J. et al. Investigation of the complement system in clinical practice // Ann Med Interne (Paris), 2003, 154 (8), 529-540.
22. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U. et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // Clin. Microbiol. Rev., 2006, 19(1), 80-94.
23. Furukawa Y., Kobuke K., Matsumori A. Role of cytokines in autoimmune myocarditis and cardiomyopathy // Autoimmunity. – 2001. V. 34, No.3. – P. 165-168.
24. Fuse K., Kodama M., Hanawa H. et al. Enhanced expression and production of monocyte chemoattractant protein-1 in myocarditis // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – V. 124, No.3. – P. 346-352.
25. Grabie N, Delfs MW, Westrich JR et al. IL-12 is required for differentiation of pathogenic CD8+ T cell effectors that cause myocarditis // J Clin Invest. 2003 Mar;111(5):671-80
26. Huber S. T cells in coxsackievirus-induced myocarditis // Viral Immunol. 2004;17(2):152-64.
27. Khitrov A.N., Shogenov Z.S., Tretyak E.B. et al. Postinfectious immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications // Expert Review of Clinical Immunology, 2007, 3(3), 323-331.
28. Koedel U., Scheld W.M., Pfister H.W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis // Lancet Infect Dis, 2002, 2(12), 721-736.
29. Kurrer M.O., Kopf M., Penninger J.M. et al. Cytokines that regulate autoimmune myocarditis // Swiss.med.Wkly. – 2002. – V. 132. – P. 408-413.
30. Laestadius A., Soderblom T., Aperia A. et al. Developmental aspects of Escherichia coli-induced innate responses in rat renal epithelial cells // Pediatr Res, 2003, 54(4), 536-541.
31. Manges A.R., Dietrich P.S., Riley L.W. Multidrug-resistant Escherichia coli clonal groups causing community-acquired pyelonephritis // Clin Infect Dis., 2004,1, 38(3), 329-334.
32. McGreal E.P., Miller J.L., Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors // Current Opinion in Immunol., 2005,17(1), 18 – 24.
33. Molina V., Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity // Autoimmunity. – 2005. – Vol. 38. – No. 3. – P. 235-245.
34. Nathanson S., Deschenes G. Urinary antimicrobial prophylaxis// Arch Pediatr, 2002, 9(5), 511-518.
35. Roos A., Bouwman L.N., Munoz J. et al. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum // Mol Immunol. 2003, 39(11), 655-668.
36. Schaller B. Craniocerebral trauma-new pathophysiological and therapeutic viewpoints // Swiss Surg, 2002, 8(4), 145-158.
37. Shoenfeld Y., Rose N.R. Infection and autoimmunity. – Elsevier B.V., 2004, 14, 32-37.
38. Soulas P., Woods A., Jaulhac B. et al. Autoantigen. innate immunity and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – No. 8. – P. 2257-2267.
39. Tamura H., Ogata K., Dong H. et al. Immunology of B7-H1 and its roles in human diseases// Int J Hemotol. 2003, 78(4), 321-328.
40. Vila J., Simon K., Ruiz J. et al. Are quinolone-resistant uropathogenic Escherichia coli less virulent? // J Infect Dis, 2002, 1, 186(7), 1039-1042.

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: murat\_agirov@mail.ru  
Тел/Факс: 8(495) 484-57-86

Поступила 25/09 – 2010

[Шогенов З.С. – к.м.н., доцент ФУВ ГОУ ВПО "РГМУ" Росздрава, заведующий отделением анестезиологии-реанимации для больных кардиологического профиля ГКБ №81, Ахмедилова К.А. – аспирант кафедры, Табакосова Д.А. – аспирант кафедры, Агиров М.М. (\*контактное лицо) – врач-терапевт поликлиники ООО "АМБУЛАТОРИЯ", соискатель кафедры, Калинина Е.В. доцент кафедры фармакологии лечебного факультета, Хитров А.Н. – доцент кафедры, Черепихина Н.Е. – федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России, ФГУЗ клиническая больница №85, зав. бактериологической лабораторией, Сучков С.В. – д.м.н., профессор кафедры, Потешкина Н.Г. – профессор, зав кафедрой ФУВ ГОУ ВПО "РГМУ" Росздрава].

## АДИПОКИНЫ КАК КОРРИГИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Веселовская Н.Г.<sup>1,2</sup>, Чумакова Г.А.<sup>2,3\*</sup>, Козаренко А.А.<sup>3,2</sup>, Бокслер М.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово; <sup>3</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

### Резюме

*Распространенность ожирения во всем мире приобретает характер эпидемии. Доказано, что риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением очень высокий. Основным механизмом негативного влияния жировой ткани на сердечно-сосудистую систему является её гормональная активность. Лептин - гормон, продуцируемый белой жировой тканью, - принимает участие в развитии эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании и атерогенезе. Концентрация адипонектина, оказывающего антиатерогенный, противовоспалительный и инсулинсенситизирующий эффект значительно снижена при ожирении. Коррекция таких модифицируемых факторов риска, как гиперлептинемия и гипoadипонектинемия является одним из направлений профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** ожирение, лептин, адипонектин, сердечно-сосудистые заболевания.

Взаимосвязь между ожирением, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа (СД) и ишемической болезнью сердца (ИБС) хорошо известна. Однако, механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР), эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ожирением до конца не изучены. Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему висцеральной жировой ткани связано с её гормональной активностью.

Прямое участие в развитие эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании и атерогенезе таких адипокинов как лептин и адипонектин является связующим звеном между висцеральным ожирением и сердечно-сосудистой патологией.

### Метаболизм Лептина и Адипонектина

**Лептин** – это гормон, открытый в 1994 году, синтезируется только клетками белой жировой ткани (БЖТ). Лептин играет важную роль в центральной и периферической регуляции энергетического баланса и метаболизма через специфические рецепторы, расположенные в различных органах и тканях. Он оказывает влияние на атерогенез, неоангиогенез и тромбогенез [1], стимулирует сосудистое воспаление, оксидативный стресс, гипертрофию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, тем самым принимая участие в патогенезе СД 2 типа, артериальной гипертензии (АГ), ИБС и их осложнений. Лептин впервые был выделен у мышей из «Ob» гена, отвечающего за ожирение. Результатом воздействия лептина на рецепторы Ob-Rb в гипоталамусе является уменьшение аппетита и увеличение расхода энергии, что регулирует массу жировой ткани в организме. На периферии эффекты лептина реализуются через следующие группы рецепторов на мембранах клеток: Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf. Прогрессирование ожирения

и увеличение при нем кардиоваскулярного риска связано не только с гиперлептинемией, но и с резистентностью рецепторов к лептину в гипоталамусе. Механизмы, приводящие к лептинрезистентности, до конца не изучены. У человека выделен ряд белков, участвующий в нейтрализации действия лептина, в частности С-реактивный белок (СРБ), который непосредственно блокирует способность лептина связываться с его рецепторами в тканях. In vivo введение человеческого СРБ мышам ухудшало способность лептина регулировать чувство насыщения и голода [2]. Кроме того, доказано существование мутаций лептина и его рецепторов, приводящих к развитию лептинрезистентности, вызывающей генетически обусловленное ожирение.

**Адипонектин** (или адипоQ) является одним из важных протеинов, продуцируемых БЖТ, который циркулирует в плазме крови в концентрации 5-30 мкг/мл и составляет 0,01% от всех протеинов плазмы. В сосудистом русле адипонектин циркулирует в виде многомеров с различной молекулярной массой – низкой, средней и высокой. Выявлены 2 вида рецепторов к адипонектину: рецепторы 1 типа расположены в мышцах и эндотелиальных клетках, а рецепторы 2 типа – в печени. В отличие от других адипокинов, уровень адипонектина обратно пропорционален количеству жировой ткани в организме. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием. Низкие концентрации адипонектина приводят к ИР, АГ и эндотелиальной дисфункции.

### Адипокины и эндотелиальная дисфункция

Механизм действия лептина на эндотелиальные клетки до настоящего времени остаётся спорным. Исследования in vitro демонстрируют, что лептин в высоких концентрациях вызывает вазодилатацию у

крыс. В то же время было выявлено, что у людей с ожирением гиперлептинемия ослабляет NO-зависимую вазодилатацию как *in vivo*, так и *in vitro* [3]. В нескольких исследованиях показано, что лептин вызывает эндотелиальную дисфункцию у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В то же время не выявлено никакой взаимосвязи между лептином и эндотелиальной функцией в исследовании у здоровых подростков [4]. Поэтому до настоящего времени роль лептина в регуляции функции эндотелия остается спорной. Возможно, эти эффекты отличаются у пациентов с наличием или отсутствием абдоминального ожирения.

В эндотелиоцитах человека имеются рецепторы к адипонектину. Дефицит данных рецепторов сопровождается снижением продукции NO и фосфорилирования NO-синтазы (eNOS), вызывая вазодилатацию. Было выявлено, что адипонектин стимулирует продукцию NO эндотелиальными клетками аорты крупного рогатого скота, мышей, пупочной вены человека [5]. У пациентов с СД 2 типа была выявлена взаимосвязь гипoadипонектинемии с нарушением вазодилатации. Высокомолекулярные формы адипонектина подавляют апоптоз эндотелиоцитов. Таким образом, гиперадипонектинемия оказывает протективный эффект на сосудистый эндотелий.

#### **Адипокины и липидный спектр**

Доказано, что лептин стимулирует активность липопротеинлипазы, увеличивает накопление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в пенистых клетках, способствуя быстрому формированию атеросклеротической бляшки, особенно при наличии гипергликемии. В нескольких исследованиях продемонстрирована обратная связь между концентрацией лептина в плазме крови и уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А, обладающих антисклеротическим действием. Кроме того, при гипергликемии лептин замедляет выведение холестерина из сосудистого русла, уменьшает концентрацию ХС ЛПВП, таким образом, усугубляет дислипидемию у пациентов с СД 2 типа [6].

Выявлена положительная связь содержания адипонектина с уровнем ХС ЛПВП и отрицательная связь с ТГ плазмы и ХС ЛПНП. Адипонектин снижает накопление липидов в макрофагах и подавляет их трансформацию в пенистые клетки. Кроме того, адипонектин подавляет стимулированную окисленными липопротеидами пролиферацию клеток [7].

#### **Адипокины и провоспалительные маркеры**

В ряде исследований доказано, что лептин стимулирует секрецию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 2 и 6 (ИЛ-2, ИЛ-6) и других цито-

кинов, увеличивает синтез и накопление свободных радикалов, а также продукцию этого протеина моноцитами, вызывающего их миграцию и адгезию на сосудистую стенку [8]. Кроме того, лептин стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) эндотелиальными клетками, стимулирующего выработку ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), тем самым потенцируя атеротромбоз [9]. Даже в физиологических концентрациях лептин стимулирует синтез СРБ в гепатоцитах [2], также показана положительная корреляция лептина и СРБ.

Адипонектин обратно пропорционально коррелирует с уровнем СРБ. Возможно, одним из механизмов гипoadипонектинемии при ожирении является подавление его синтеза и секреции ФНО- $\alpha$ , который в избытке синтезируется макрофагами, расположенными в жировой ткани. В свою очередь сам адипонектин в высоких концентрациях подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- $\alpha$ . Было выявлено, что ИЛ-6 также ингибирует экспрессию гена адипонектина в культурах клеток, тем самым снижая его концентрацию в плазме.

#### **Адипокины и ГМК сосудов**

Лептин стимулирует миграцию и пролиферацию ГМК, а также экспрессию металлопротеиназ в стенке аорты *in vitro* (10). Кроме того, лептин стимулирует синтез и секрецию эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора эндотелина-1. В одном из исследований показано, что лептин потенцирует образование гидроксипатита, вызывающего кальцификацию ГМК и снижение эластичности сосудов [11].

Адипонектин подавляет экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами, снижая тем самым привлечение моноцитов к сосудистой стенке. Кроме того, адипонектин блокирует митоген-активированную протеинкиназу и подавляет пролиферацию ГМК, одного из основных механизмов формирования атеросклеротической бляшки. Адипонектин также блокирует выработку металлопротеиназ, которые участвуют в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и в нео-ангиогенезе.

#### **Адипокины и тромбообразование**

Лептин усиливает продукцию Р-селектина тромбоцитами человека, тем самым активированную агрегацию *in vitro*. При гиперлептинемии выявлена активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ожирением. У 44 женщин с ожирением лептин плазмы положительно коррелировал с количеством 11-дегидротромбоксана – В2 в моче, кроме того, уменьшение уровня лептина в плазме, достигаемое с помощью диеты, приводило к подавлению агрегации тромбоцитов [12]. В различных исследованиях была выявлена положительная корреляция леп-

тина с концентрацией PAI-I, взаимосвязь лептина с уровнем фибриногена, фактора Виллебранда, PAI-I (13). Таким образом, лептин активирует агрегацию тромбоцитов, участвует в системе коагуляция-фибринолиз, повышает риск тромбообразования и развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением.

Рецепторы к *адипонектину* располагаются также на мембране тромбоцитов. Выявлено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно подавляется при введении адипонектина в сосудистое русло. Доказано, что адипонектин блокирует синтез sCD40L тромбоцитами, тем самым уменьшая их агрегацию. Адипонектин обратно пропорционально коррелирует с P-селектином, sCD40L и адреналином, непосредственно участвующих в тромбообразовании. Таким образом, адипонектин оказывает антитромботический эффект.

#### *Адипокины и инсулинорезистентность*

В норме *лептин* увеличивает чувствительность тканей к инсулину, блокирует его синтез и секрецию  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Инсулин в свою очередь стимулирует синтез лептина в адипоцитах, поэтому количество лептина положительно коррелирует с уровнем инсулина плазмы. Таким образом, формируется гормональная обратная связь, называемая адипоинсулярной осью. Но, при таких патологических состояниях как ожирение лептин начинает оказывать негативное влияние на инсулинрегулируемое усвоение глюкозы тканями. При ожирении нарушается физиологическая регуляция лептином массы тела, так как формируется лептинрезистентность как в гипоталамусе, так и на периферии, в том числе на уровне  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это вызывает гиперинсулинемию, которая приводит к развитию СД 2 типа у пациентов с ожирением.

*Адипонектин* повышает чувствительность тканей к инсулину, а снижение его концентрации наблюдается у пациентов с ожирением и СД 2 типа. Было выявлено, что у обезьян снижение концентрации адипонектина в плазме предшествует ожирению, ИР и является ранним маркером метаболических нарушений. Адипонектин циркулирует в плазме крови и оказывает прямое воздействие через свои рецепторы на клетки печени, скелетной мускулатуры, усиливая их чувствительность к инсулину, а также повышает эффективность сигнальных путей инсулина, благодаря увеличению фосфорилирования инсулиновых рецепторов в скелетных мышцах. Доказано, что адипонектин ускоряет захват глюкозы, повышая экспрессию и транслокацию её переносчика на мембране клетки — GLUT4. Адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в скелетных мышцах и печени через увеличение экспрессии генов, участвующих в  $\beta$ -окислении, а также подавляет глю-

конеогенез. Выявлено, что при ожирении снижается экспрессия рецепторов к адипонектину в тканях, что усиливает ИР. Возможно, синтез агонистов рецепторов к адипонектину и сенситаيزеров адипонектина может служить одним из основных направлений лечения ИР и связанных с ней МС и СД 2 типа.

#### *Адипокины и артериальная гипертензия*

Существует положительная корреляционная зависимость между цифрами артериального давления (АД) и уровнем *лептина* плазмы вне зависимости от наличия ожирения и артериальной гипертензии. Доказано, что длительно существующая гиперлептинемия увеличивает АД, оказывая вазоконстрикторный эффект через стимуляцию синтеза эндотелина-1, усиление реабсорбции натрия и оксидативного стресса. Так у животных с ожирением ослаблено влияние лептина на натрийурез. Выявлено, что корреляция между АД и лептином зависит от пола. У здоровых женщин исходные уровни лептина несколько выше, чем в популяции здоровых мужчин, но взаимосвязь между АД и уровнем лептина больше выражена у мужчин [14]. Этническая и расовая принадлежность также могут влиять на взаимосвязь АД и лептина.

Артериальная гипертензия характеризуется повышением активности симпатической нервной системы, при этом  $\beta$ -адренергическая стимуляция приводит к подавлению экспрессии гена *адипонектина*). В свою очередь гипoadипонектинемия способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в жировой ткани, приводя к артериальной гипертензии. В одном из исследований у животных было выявлено, что на фоне диеты с высоким содержанием соли и низкими концентрациями адипонектина в плазме регистрировались более высокие значения систолического АД по сравнению с группой контроля [15]. А восстановление нормальной продукции адипонектина сопровождалось нормализацией цифр АД. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и даже у пациентов с высоким нормальным АД отмечалась гипoadипонектинемия [16].

#### *Адипокины и риск ССЗ*

С повышенным риском ССЗ ассоциируется *высокий уровень лептина* в крови. Так, гиперлептинемия была выявлена у мужчин с острым инфарктом миокарда и являлась независимым предиктором развития острого инфаркта миокарда у женщин с АГ (17). Кроме того, повышение уровня лептина в плазме было выявлено у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ [18], на протяжении 5 лет наблюдения было предиктором развития ССЗ. У пациентов с развитием рестенозов после баллонной ангиопластики коронарных артерий также выявлялась гиперлептинемия (19). Имеются данные о том, лептин

является независимым фактором риска развития геморрагического инсульта у мужчин и женщин (20). Была выявлена корреляция между уровнем лептина и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ожирением без СД. Кроме того, гиперлептинемия является независимым фактором риска развития СД 2 типа.

Другим предиктором ССЗ является *низкий уровень адипонектина*). Например, концентрация адипонектина ниже 4 мкг/мл увеличивает риск развития ИБС в 2 раза и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у пациентов с диагностированной ИБС (21). Анализ 13 проспективных исследований, включивший 14 598 человек, показал, что высокие показатели адипонектина были связаны с низким риском развития СД 2 типа и снижением у них сердечно-сосудистого риска (22). Было показано, что уровень адипонектина обратно пропорционально связан с ИМТ, возрастом, частотой приёма алкоголя (22). У пациентов с ИБС и низким уровнем адипонектина выявляются более выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий по данным коронарографии, чем у больных с высокими его концентрациями (23). Низкие концентрации адипонектина в сочетании с высокими концентрациями ИЛ-6 у пациентов с ожирением и МС, ассоциируются с самым высоким риском развития ССЗ (24), а самый высокий риск развития СД 2 типа и ИБС наблюдаются у пациентов с сочетанием низких концентрацией адипонектина с низким уровнем ХС ЛПВП. Кроме того, низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью кальциноза коронарных артерий и бессимптомными стенозами, выявленными ангиографически у пациентов с СД 2 типа и без него (25).

#### **Коррекция гиперлептинемии и гипoadипонектинемии**

Терапевтические вмешательства в систему адипокинов являются перспективным направлением в снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия являются модифицируемыми факторами риска развития ССЗ.

#### **Модификация образа жизни**

Доказано, что снижение уровня лептина плазмы можно добиться как соблюдением диеты, так и снижением общего веса. Так при употреблении в пищу большого количества рыбы можно добиться значительного уменьшения уровня лептина, причем рыбная диета была значительно эффективней диеты, содержащей продукты только растительного происхождения (26). Также было доказано, что у пациентов с ожирением снижение массы тела с помощью модификации образа жизни, гастропластики и медика-

ментозной терапии сопровождается увеличением уровня адипонектина (27).

#### **Медикаментозная коррекция**

**Блокаторы ренин-ангиотезин-альдостероновой системы.** Наиболее изученной группой, оказывающей влияние на секрецию и синтез адипокинов являются блокаторы ренин-ангиотезин-альдостероновой системы. Лептин плазмы крови коррелирует с уровнем ренина у пациентов с гипертонической болезнью. Введение ангиотензина II сопровождается повышением образования свободных кислородных радикалов, которые могут быть одним из факторов, приводящих к снижению продукции адипонектина. В одном из исследований показано, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА- II) уменьшают количество подкожной и висцеральной жировой ткани, повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшают уровень лептина (28). В другом исследовании было выявлено, что терапия рамиприлом 10 мг снижала уровень лептина на 16%, а терапия кандесартаном 16 мг на 12% (29). Кроме того, было выявлено, что повышение показателей адипонектина плазмы можно достигнуть также применением рамиприла и АРА-II (лозартана, валсартана, кандесартана) (30). АРА – II оказывают стимулирующее влияние на уровень адипонектина посредством нескольких механизмов. Так некоторые АРА-II могут выступать как активаторы ядерных рецепторов PPAR, тем самым индуцируя непосредственно синтез адипонектина. Так, телмисартан увеличивает активность PPAR на 30-50% (31). Другие АРА-II увеличивают уровень адипонектина, оказывая влияние на посттрансляционном уровне. Ирберсартан увеличивал уровень адипонектина, снижая его внутриклеточную деградацию.

**Блокаторы кальциевых каналов.** В одном из исследований применение 10 мг амлодипина было достигнуто уменьшение уровня лептина на 12%. В другом исследовании антагонист кальциевых каналов – эфонидипин также влиял на значения лептина, уменьшая его показатели на 12% от исходного уровня (32).

**$\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторы.** Было проведено исследование, где пиндолол показал себя как препарат, снижающий показатели лептина плазмы. Другой  $\beta$  – блокатор – атенолол наоборот увеличивал уровень лептина плазмы. Эффекты других препаратов этого класса не оценивались. У пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и гиперлептинемией  $\alpha$  – блокаторы уменьшали показатели лептина плазмы при длительном применении (33).

**Тиазидные диуретики.** В одном из исследований применение диуретиков не сопровождалось изменением показателей лептина плазмы. В другом исследовании терапия индапамидом сопровождалась снижением концентрации адипонектина плазмы (34).

**Статины и фибраты.** При применении аторвастатина было показано доза-зависимое снижение секреции лептина культивированными адипоцитами (35). Лечение фенофибратом оказывало положительное влияние на метаболический статус и увеличивало показатели адипонектина плазмы (36).

**Метформин.** В одном из исследований метформин эффективно снижал показатели инсулина и лептина плазмы у пациентов с морбидным ожирением без СД 2 типа, причем, чем выше было содержание лептина в плазме, тем эффективнее происходило снижение его концентрации на терапии метформин (37). В другом исследовании было выявлено, что метформин в течение 6 месяцев лечения снижал концентрацию лептина плазмы у пациентов с ожирением и СД 2 типа, а также у пациентов жировым гепатозом печени (38). У женщин с поликистозом яичников в течение 3 месяцев терапии метформин отмечалось снижение концентрации лептина, а на фоне приема метформина в дозе 1000 мг/сут

отмечалось значительное повышение концентрации адипонектина в плазме (39). Было показано, что у подростков с ожирением терапия в течение 6 месяцев метформин увеличивала соотношение адипонектин/лептин в плазме (40).

Таким образом, адипокины являются важными участниками процесса формирования, прогрессирования АГ, атеросклероза и других ССЗ и их осложнений. Это участие обусловлено негативным влиянием гиперлептинемии и гипoadипонектинемии на инсулинорезистентность, сосудистое воспаление, дисфункцию эндотелия, гиперплазию ГМК, тромбообразование и другие патогенетические механизмы развития ССЗ. Опубликованные данные о методах коррекции уровня адипокинов изменением образа жизни, а также рядом медикаментозных препаратов открывают новые возможности управления риском развития ССЗ и их осложнений. Это направление профилактической кардиологии требует тщательного изучения и внедрения в клиническую практику.

### Литература

1. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
2. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin // *Nat Med* 2006; 12: 425–432.
3. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction // *Am J Physiol* 2005; 289: 48–56.
4. Koh KK, Quon MJ, Lee SJ, et al. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension // *Diabetes Care* 2007; 30: 1605–1607.
5. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity // *Hypertension* 2003; 42: 231–234.
6. Lundasen T, Liao W, Angelin B, et al. Leptin induces the hepatic high density lipoprotein receptor scavenger receptor B type I (SR-BI) but not cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (Cyp7a1) in leptin deficient (ob/ob) mice // *J Biol Chem* 2003; 278: 43224–43228.
7. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an Independent Risk Factor for Hypertension // *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
8. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A // *J Biol Chem* 2001; 276: 25096–25100.
9. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis // *Kidney Int* 1999; 56: 860–872.
10. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, et al. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin // *Diabetes* 2005; 54: 2227–2234.
11. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin // *Circ Res* 2001; 88: 954–960.
12. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA* 2002; 288: 2008–2014.
13. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men // *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
14. Mallamaci F, Cuzzola F, Tripepi G, et al. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 914–920.
15. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension // *Hypertension.* 2006; 47: 1108–1116.
16. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
17. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction // *J. Intern. Med.* 1999; 246: 409–418.
18. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, et al. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction // *Int. J. Cardiol* 2003; 89: 287–293.
19. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting // *Circulation* 2003; 108: 2074–2081.
20. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort // *Stroke* 1999; 30: 328–337.
21. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study // *JAMA* 2009; 302: 345–356.
22. Matthias B, Shai I, Rimm E. Adiponectin and Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes // *Amer. J. Epidem.* 2007; 165: 164–174.
23. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1155–1162.
24. Gnanińska M, Małgorzewicz S, Lysiak-Szydłowska W, et al. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome // *Endokrynol Pol* 2010; 61: 36–41.
25. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747–753.
26. Winnicki M, Somers VK, Accurso V, et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass // *Circulation* 2002; 106: 289–291.
27. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines // *Metabolism* 2004; 53: 430–434.
28. Umeda M, Kanda T, Murakami M. Effects of angiotensin II receptor antagonists on insulin resistance syndrome and leptin in sucrose-fed spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2003; 26: 485–492.

29. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients // Eur. Heart. J. 2007; 28: 1440–1447.
30. Fogari R, Derosa G, Mugellini A, et al. Effect of valsartan and eprosartan on adiponectin, leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. J Hypertens 2006; 24: 258–264.
31. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$  modulating activity // Hypertens. 2004; 43: 993–1002.
32. Koh KK, Quon MJ, Lee SJ, et al. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension // Diabetes Care 2007; 30: 1605–1607.
33. Ihara S, Shimamoto K, Watanabe H, et al. An alpha1-receptor blocker reduces plasma leptin levels in hypertensive patients with obesity and hyperleptinemia // Hypertens Res 2006; 29: 805–811.
34. Wiecek A, Piecha G, Chudek J, Adamczak M. Influence of different antihypertensive drugs on plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // J Hypertens 2006; 24: 356–364.
35. Zhao SP, Wu ZH. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits // Clin Chim Acta 2005; 360: 133–140.
36. Koh K, Quon M, Han S, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia // J AM Coll Cardiol 2005; 45: 1649–1653.
37. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30 // Metabolism 2001; 50: 856–861.
38. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease // Acta Diabetol 2009; 46: 113–8.
39. Nawrocka-Rutkowska J, Brodowska A, et al. Leptin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment depending on insulin resistance, body mass index and androgen concentrations introductory report // Folia Histochem Cytobiol 2009; 47: 323–8.
40. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance // Endocrine 2009; 36: 141–6.

#### Abstract

*Worldwide, obesity prevalence is reaching the level of epidemics. It has been demonstrated that the risk of cardiovascular disease development and progression is very high in obese patients. The main mechanism, underlying negative effects of adipose tissue on cardiovascular system, is its hormonal activity. Leptin, a hormone produced by white adipocytes, plays an important part in endothelial dysfunction, thrombogenesis, and atherogenesis. In obesity, the concentration of adiponectin, which has anti-atherogenic, anti-inflammatory, and insulin-sensitizing effects, is substantially decreased. Correction of such modifiable risk factors as hyperleptinemia and hypoadiponectinemia is one of the methods for cardiovascular prevention.*

**Key words:** Obesity, leptin, adiponectin, cardiovascular disease.

Поступила 08/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Веселовская Н.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач диспансера, Чумакова Г.А. (\*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, Козаренко А.А. - научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, аспирант Алтайского государственного медицинского университета, Бокслер М.И. — врач Алтайского краевого кардиологического диспансера].

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ: ФОКУС НА ОЛМЕСАРТАН МЕДОКСОМИЛ

C. Ferrario

Центр по исследованию гипертонии и кардиоваскулярных заболеваний, Университет Вэйк Форрест, США

### Резюме

*Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между сердечно-сосудистыми факторами риска и начальными стадиями сердечно-сосудистого континуума, приводящего к поражению органов-мишеней. Ангиотензин II, обладающий прессорным эффектом компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает артериальное давление (АД) за счет вазоконстрикции и задержки натрия и жидкости. Кроме того, ангиотензин II обладает прооксидантным действием, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования. Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) снижают не только уровень АД, но и показатели заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом и патологией почек. Олмесартан медоксомил является эффективным, длительно действующим и хорошо переносимым БРА, который предотвращает либо способствует обратному развитию эндотелиальной дисфункции в экспериментальных моделях атеросклероза, гипертензии, диабета, нефропатии и ретинопатии у животных. Также было показано, что олмесартан медоксомил, пролекарство антигипертензивного препарата олмесартана, способствует уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертензией или диабетом. Согласно результатам рандомизированных исследований, олмесартан медоксомил уменьшает сосудистое воспаление и объем крупных атеросклеротических бляшек, увеличивает содержание циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, улучшает эндотелий-зависимую релаксацию и нормализует морфологию резистивных сосудов. Важно отметить, что влияние олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию считается не зависящим от гипотензивного эффекта этого препарата.*

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, блокатор рецепторов к ангиотензину, олмесартан медоксомил, гипертензия, атеросклероз.

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и разработке эффективных программ профилактики [1, 2], ССЗ являются одной из ведущих причин смертности в большинстве стран [3]. В связи с нарастающей эпидемией ожирения, а также увеличивающейся распространенностью сахарного диабета и хронических заболеваний почек, патология сердца и сосудов остается основной причиной сердечно-сосудистой смертности [4-6].

В настоящее время считается, что связующим звеном между факторами риска ССЗ, такими как гипертензия, диабет и курение, является сосудистая эндотелиальная дисфункция [7]. В норме сосудистый эндотелий влияет на тонус сосудов, их структуру и проницаемость, адгезию и миграцию провоспалительных клеток, а также показатели гемостаза. Кроме того, в норме эндотелий сосудов играет важную роль в профилактике окислительного повреждения. Эндотелиальная дисфункция может быть одним из наиболее ранних изменений, которые запускают каскад дезадаптации, приводящий к поражению органов-мишеней [8].

Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий ассоциируется с увеличением риска ССЗ [9]. Так, в ходе проспективного исследования у пациентов, которым выполнялась катетеризация сердца, маркеры эндотелиальной дисфункции были независимыми

предикторами сердечно-сосудистых событий в течение 46 месяцев наблюдения, наряду с традиционными факторами риска ССЗ (наличие ишемической болезни сердца (ИБС), возраст, индекс массы тела) [9]. К маркерам эндотелиальной дисфункции, обладающим прогностической значимостью, относилась динамика коронарного сосудистого сопротивления (КСС) при пробе с интракоронарным введением ацетилхолина и последующей констрикцией эпикардальных сосудов. Прогноз был более благоприятным у пациентов с лучшими показателями ответа микрососудов на двухминутную интракоронарную инфузию ацетилхолина [9].

Между толщиной комплекса интима-медия (intima-media thickness, IMT) сонных артерий и риском инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта отмечается линейная корреляция [10]. В недавно выполненном мета-анализе 8 исследований было показано, что риск ИМ и инсульта повышается приблизительно на 25% и 15%, соответственно, при увеличении показателя IMT сонных артерий на одно стандартное отклонение [10]. В других исследованиях было продемонстрировано нарушение вазодилататорной функции эндотелия у сестер и братьев больных с гипертензией [11, 12]. Общим патологическим фактором, лежащим в основе этого феномена, может быть полиморфизм аргинина — основного переносчика оксида азота, обуславливающий,

по меньшей мере, частично, связь между эндотелиальной дисфункцией, метаболизмом L-аргинина и оксида азота и эссенциальной артериальной гипертензией [13].

#### **Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции**

Развитие и прогрессирование атеросклероза является результатом воспалительных процессов, в том числе экспрессии маркеров активации эндотелия [14]. В частности, молекулы адгезии сосудистой стенки-1 способствуют адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов на стенках сосудов. Целый ряд цитокинов и факторов роста, таких как макрофагальный колониестимулирующий фактор-1 (М-КСФ-1) и трансформирующие факторы роста (ТФР) альфа и бета, высвобождаясь из очагов воспаления, вызывают дополнительную миграцию лейкоцитов и стимулируют пролиферацию гладких миоцитов сосудов.

Как было показано ранее, моноцитарная инфильтрация интимы является характерным признаком ранних стадий формирования атеросклеротической бляшки [15-18]. Хемоаттрактанты, такие как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), синтезируются в условиях сосудистого воспаления и способствуют проникновению моноцитов в интиму. После инфильтрации сосудистого эндотелия, моноциты трансформируются в тканевые макрофаги, которые, в свою очередь, становятся так называемыми пенстыми клетками после захвата липидных частиц. Накопление пенстых клеток приводит к формированию видимых липидных полосок на внутренней поверхности артерий. Автором и его коллегами была впервые показана ведущая роль ангиотензина II (АТ II) в регуляции каскада событий, приводящих к формированию и накоплению пенстых клеток [15-18].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается накоплением липидов, воспалением и пролиферацией гладких миоцитов сосудов. Миграция воспалительных клеток, пролиферация гладких миоцитов сосудов и накопление липидов, за счет формирования пенстых клеток, в свою очередь, способствуют утолщению интимы и формированию атеросклеротической бляшки. Атеросклероз преимущественно развивается на участках сосудов с турбулентным кровотоком и низким напряжением сдвига [19].

#### **Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии эндотелиальной дисфункции**

Хорошо известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в регуляции натриевого и водного обмена, а также в поддержании уровня артериального давления (АД). По последним данным, эта система также играет важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения [20-26].

Согласно классическим представлениям о действии РААС, октапептид АТ II является последним звеном данного эндокринного сигнального механизма. Связывание АТ II с рецепторами 1 типа (АТ<sub>1</sub>) приводит к вазоконстрикции, задержке жидкости и натрия, а также оказывает митогенное и пролиферативное действие на сосудистый эндотелий и гладкие миоциты сосудов [27]. Имеются данные о том, что АТ II участвует в процессах патологического воспаления, усиливая окислительный стресс за счет влияния на уровни никотинамидадениндинуклеотид-фосфата (НАДФ) – основного источника активных форм кислорода (АФК) в тканях сосудов. АТ II также ускоряет процесс старения эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) [28]. Старение ЭКП ускорено у пациентов с эссенциальной гипертензией, в то время как у больных с ИБС снижены уровни ЭКП в периферической крови [29].

В основополагающем исследовании, изучавшем роль АТ II в развитии атеросклероза у приматов [30], был впервые продемонстрирован важный вклад ренин-ангиотензиновой системы в формирование липидных полосок. В этом исследовании назначение блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) лозартана предотвращало формирование аортальных липидных полосок за счет механизма, не зависящего от снижения АД. Ключевая роль АТ II в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании атеросклеротических бляшек показана на рис. 1. Выполненные позднее исследования у мутантных мышей подтвердили участие рецепторов АТ<sub>1</sub> в развитии атеросклероза. В частности, у мышей с “выключением” (knockout) аполипопротеида Е (АпоЕ -/-) отмечалось нарушение эндотелий-зависимой релаксации, выраженное усиление высвобождения гидроксильных радикалов и развитие атеросклеротического поражения сосудов на фоне богатой холестерином диеты. Напротив, у мышей с выключением рецепторов АТ<sub>1</sub> (АТ<sub>1</sub> -/-) выраженность сосудистого окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и формирования атеросклеротических бляшек была значительно слабее, независимо от уровней АД и холестерина плазмы. При скрещивании мышей линий АпоЕ -/- и АТ<sub>1</sub> -/-, у их потомства (АпоЕ -/-, АТ<sub>1</sub> -/-) наблюдались достоверно более низкие уровни АД и высвобождения гидроксильных радикалов, по сравнению с мышами линии АпоЕ -/-, а также отсутствие развития атеросклероза. Результаты данных исследований позволяют предположить основополагающую роль активации рецепторов АТ<sub>1</sub> в атерогенезе [31]. В процессе поиска механизма, лежащего в основе атерогенного действия АТ II, нами было обнаружено, что ранняя активация моноцитов обусловлена нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы костного мозга, поскольку гиперхолестеринемия стимулирует моноцитарную

Таблица 1

**АТ-(1-7) при сердечно-сосудистых заболеваниях и артериальной гипертензии**

Исследования у животных
Блокада действия АТ-(1-7) дозозависимо повышает АД у крыс на фоне низкосолевого рациона [89]
Введение антител к АТ-(1-7) в желудочки головного мозга повышает АД у крыс [90]
АТ-(1-7) влияет на барорецепторный контроль ЧСС на уровне ядер одиночного тракта [91]
АТ-(1-7) обладает кардиопротективным действием у крыс с сердечной недостаточностью, вызванной АТ II [92]
АТ-(1-7) предупреждает развитие ишемического повреждения и нарушений сердечного ритма в изолированных сердцах крыс [93, 94]
АТ-(1-7) расширяет афферентные артериолы, повышает СКФ и усиливает натрийурез и диурез [95-97]
АТ-(1-7) препятствует пролиферации неоинтимы после сосудистого повреждения в сонных артериях крыс [52]
АТ-(1-7) уменьшает вызываемый АТ II синтез белка в кардиомиоцитах [56]
АТ-(1-7) уменьшает площадь поверхности миоцитов у крыс с ИМ, вызванным лигированием коронарных артерий [98]
Олмесартан, но не атенолол, повышает уровни АТ I, АТ II и АТ-(1-7) у крыс линии SHR [57]
Олмесартан, но не атенолол или гидралазин, повышает уровни АПФ2 и АТ-(1-7) и уменьшает выраженность ремоделирования аорты у крыс линии SHR [55]
Олмесартан и лозартан повышают уровни мРНК АПФ2 в неинфарцированной ткани желудочков у крыс [53]
Олмесартан усиливает кардиальную экспрессию АПФ2 у крыс линии SHR с предрасположенностью к развитию мозгового инсульта [58]
Олмесартан усиливает интенсивность иммунного окрашивания для АПФ2 в неоинтима поврежденных сонных артерий у крыс линии SHR [62]
Кардиальный АПФ2 метаболизирует АТ II в АТ-(1-7) в сердечной ткани у крыс с гипертензией [59]
Исследования у человека
Уровни АТ-(1-7) плазмы и мочи снижены у пациентов с нелеченной гипертензией [99]
Уровни АТ-(1-7) плазмы и мочи повышаются при снижении АД на фоне терапии, подавляющей активность РААС [100-102]

**Сокращения:** АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АТ – ангиотензин; ИМ – инфаркт миокарда; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SHR, spontaneously hypertensive rats – крысы со спонтанной гипертензией.

экспрессию костномозговых рецепторов CD11b<sup>(+)</sup> [32-34].

В последние 10 лет стала очевидной необходимость пересмотра классической модели действия РААС. Был обнаружен и описан дополнительный компонент этой системы, обладающий антагонистическим действием по отношению к биологическим эффектам РААС. Этим веществом является гептапептид АТ-(1-7), получаемый при гидролизе АТ I несколькими тканеспецифичными эндопептидазами (пролил-олигопептидаза и тимет-олигопептидаза в эндотелиоцитах и гладких миоцитах сосудов, неприлизин в почечной ткани) и взаимодействующий со связанными с G-протеином рецепторами *mas* [35-38]. Не так давно было показано, что АТ-(1-7) также синтезируется под действием гомолога ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – так называемого АПФ2. АПФ2 является мембранной металлопептидазой с высокой специфичностью в отношении АТ II. АПФ2 отвечает за тканевую баланс между АТ II и АТ-(1-7), при участии митоген-активируемой протеинкиназы фосфатазы [27, 39]. Как и АТ II, АТ-(1-7) обладает плейотропным действием, однако, в отличие от АТ II, АТ-(1-7) действует в качестве вазодилатора и ингибитора роста. Было показано, что АТ-(1-7) обладает антагонистическим действием в отношении АТ II в эндотелиоцитах человека [40]. Роль АТ-(1-7) при ССЗ и гипертензии представлена в табл. 1.

Мутация генов АПФ2 приводила к выраженному повышению уровней АТ II и нарушению сократимости миокарда в экспериментальной модели гипертензии у крыс [41]. Напротив, “выключение” АПФ у мышей с дефицитом АПФ2 восстанавливало нормальный сердечно-сосудистый фенотип [41]. Эти данные свидетельствуют о том, что баланс между двумя частями РААС поддерживается за счет их разнонаправленного действия (рис. 2).

Согласно ранее высказанному Ferrario предположению [42], в норме обе части системы РААС – АПФ/АТ II и АПФ2/АТ-(1-7) – обеспечивают равновесие между пролиферативными и антипролиферативными эффектами. Однако в условиях патологии, при нарушении физиологического баланса и декомпенсированном повышении активности АПФ/АТ II компонента РААС, создаются условия, благоприятствующие развитию гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования.

Таким образом, лекарственные средства, блокирующие действие АТ II, должны предотвращать либо способствовать обратному развитию эндотелиальной дисфункции, а также улучшать долгосрочные показатели заболеваемости и смертности в различных клинических группах пациентов. Это предположение было подтверждено при создании трех классов лекарственных средств, непосредственно действующих на РААС – ингибиторов АПФ, БРА и прямых инги-

Таблица 2

## Основные благоприятные эффекты олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию у человека

Эффекты олмесартана медоксомила у лиц с гипертензией [55-59]
Уменьшение выраженности сосудистого микровоспаления
Снижение уровня вч-СРБ (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня вч-ФНО-альфа (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня ИЛ-6 (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня MCP-1 (по сравнению с исходными значениями)
Увеличение содержания регенеративных ЭКП в периферической крови
Уменьшение объема крупных атеросклеротических бляшек (по сравнению с ателололом)
Улучшение эндотелий-зависимой дилатации коронарных артерий
Более выраженная динамика скорректированного коронарного кровотока
Более выраженная динамика коронарного сосудистого сопротивления при холодовой прессорной пробе, по данным позитронно-эмиссионной томографии
Нормализация морфологии резистивных сосудов у пациентов с гипертензией
Уменьшение средних значений индекса аугментации (давление аугментации / пульсовое давление), как суррогатного показателя растяжимости сосудов
Уменьшение толщины сосудистой стенки, площади поперечного сечения меди и отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда для резистивных артерий в глутеальных подкожных биоптатах

**Сокращения:** вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; вч-ФНО – высокочувствительный фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

биторов ренина (ПИР). Наиболее изученными являются ингибиторы АПФ и БРА, широко используемые для лечения гипертензии и профилактики ССЗ. В то же время, в недавно выполненном исследовании было продемонстрировано выраженное антиатеросклеротическое действие ПИР алискирена у получавших высокожировую диету лабораторных мышей с мутацией рецепторов липопротеидов низкой плотности, ЛПНП (ЛПНП<sup>r/-</sup>) [43].

БРА, селективно связывающиеся с рецепторами АТ<sub>1</sub>, широко применяются в лечении гипертензии. Препараты этого класса улучшают прогноз у больных с гипертензией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, патологией почек и застойной сердечной недостаточностью [44-51].

БРА олмесартан медоксомил является длительно действующим антагонистом рецепторов АТ II, применяемым для лечения мягкой, умеренной и тяжелой гипертензии, в виде монотерапии либо в сочетании с другими препаратами. Помимо долгосрочного снижения АД, олмесартан медоксомил способен устранять нарушения, приведшие к развитию эндотелиальной дисфункции, в экспериментальных моделях ССЗ у животных, а также у больных с гипертензией и ССЗ. Благоприятный эффект этого препарата на эндотелиальную функцию дополняет действие ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы. Имеющиеся данные позволяют предположить, что олмесартан влияет на кардиальную и сосудистую экспрессию АПФ2 и способствует превращению АТ II в вазодилататорный, антипролиферативный пептид АТ-(1-7) [27, 30, 39, 42, 52-62]. Целью данной статьи является обзор опубликованных исследований, изучавших эффекты олме-

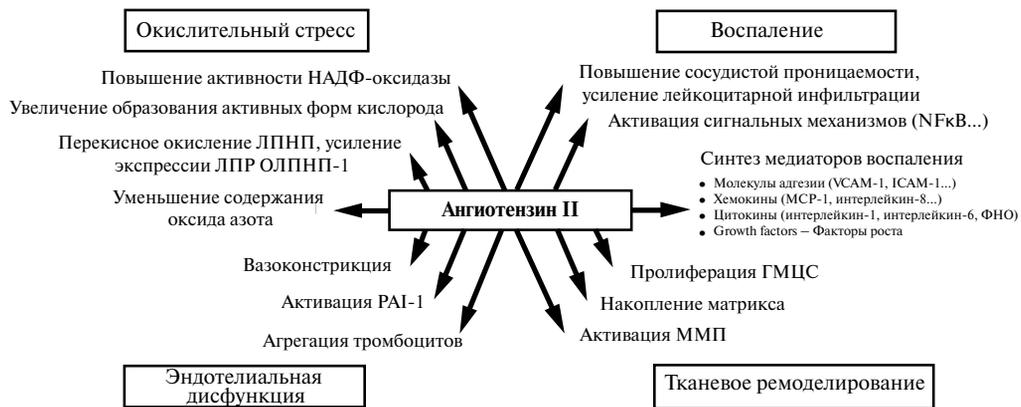
сартана медоксомила на эндотелиальную дисфункцию как в экспериментальных животных моделях, так и у человека.

## Исследования у человека

Олмесартан медоксомил улучшает функцию эндотелия у пациентов с гипертензией за счет целого ряда механизмов. Этот препарат уменьшает выраженность сосудистого микровоспаления и объем крупных атеросклеротических бляшек, улучшает эндотелий-зависимую релаксацию и нормализует морфологию резистивных сосудов. Благоприятное действие олмесартана медоксомила на функцию эндотелия у человека представлено в табл. 2.

## Эффект олмесартана медоксомила на маркеры сосудистого воспаления: исследование EUTOPIA

Олмесартан медоксомил достоверно уменьшал выраженность сосудистого воспаления у больных с гипертензией – участников исследования EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). В это многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование вошли 199 пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением. Критериями сосудистого микровоспаления были наличие атеросклеротической патологии любой локализации (например, ИБС или поражение периферических артерий), сахарный диабет 2 типа, и/или уровни холестерина ЛПНП 3,89-6,48 ммоль/л (152-253 мг/дл) [63]. Помимо наличия гипертензии (измеренное в положении сидя диастолическое АД (сДАД) 95-110 мм рт. ст.), критериями включения были уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) >3



**Рис. 1.** Формирование атеросклеротической бляшки и эффекты АТ II. (Воспроизведено с разрешения Elsevier из Lancet, 369, Schmeider RE, Hilgers KF, Schlaich MP. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk, 1208–1219 [109]. Copyright © 2007).

**Сокращения:** ГМЦ – гладкие миоциты сосудов; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПР ОЛПНП-1 – лектиноподобные рецепторы окисленных липопротеидов низкой плотности-1; ММП – матричная металлопротеиназа; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; НБР – норбормид; ФНО – фактор некроза опухолей; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1 – молекулы межклеточной адгезии-1; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – сосудистые молекулы клеточной адгезии-1.

и  $\leq 20$  мг/л, а также выявляемые сывороточные концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) [63]. Пациенты рандомизировались в отношении приема плацебо либо олмесартана медоксомила в дозе 20 мг/сут на протяжении 12 недель. У больных с уровнями дДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. к лечению мог быть добавлен гидрохлортиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут. Через 6 недель двойной слепой терапии все участники начинали дополнительный прием ингибитора ГмГ-КоА редуктазы правастатина в дозе 20 мг/сут, продолжавшийся до момента окончания исследования [63]. В окончательный анализ вошли данные 100 пациентов из группы олмесартана медоксомила и 99 больных из группы плацебо.

Основной конечной точкой был эффект терапии медоксомилом олмесартаном (в виде монотерапии либо в сочетании с правастатином) на уровни ряда маркеров воспаления – вч-СРБ, высокочувствительного фактора некроза опухолей (вч-ФНО) альфа, ИЛ-6, ICAM-1 и MCP-1 [63]. Олмесартан медоксомилом достоверно снижал исходные концентрации вч-СРБ, вч-ФНО-альфа, ИЛ-6 и MCP-1 ( $p < 0,05$  для всех сравнений с исходными уровнями) после 6 и 12 недель терапии. В группе плацебо, напротив, не отмечалось достоверного снижения исходных уровней воспалительных маркеров, за исключением концентрации ИЛ-6 на 6-ой неделе (но не на 12-ой неделе) [63]. Через 12 недель терапии различия в уровнях вч-ФНО-альфа между группами олмесартана медоксомила и плацебо были статистически достоверными.

На 6-ой неделе в обеих группах отсутствовала значимая динамика показателей липидного профиля. Как и ожидалось, добавление правастатина приводило к достоверному снижению уровней общего холе-

стерина и холестерина ЛПНП с 6-ой по 12-ую неделю терапии [63]. Исходные уровни систолического АД (САД) значительно снизились в обеих группах, однако это снижение было достоверно более выраженным в группе олмесартана медоксомила, по сравнению с группой плацебо, на протяжении всего исследования, за исключением 12-ой недели [63].

#### Эффект олмесартана медоксомила на ЭКП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

БРА увеличивают содержание регенеративных ЭКП в периферической крови больных с сахарным диабетом 2 типа – заболеванием, сопровождающимся развитием эндотелиальной дисфункции [64]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, до начала терапии олмесартаном медоксомилом, содержание ЭКП было достоверно ниже у 18 больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертензией, по сравнению с 38 сопоставимыми по возрасту здоровыми добровольцами [64]. После 12 недель терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут ( $n=9$ ), содержание циркулирующих ЭКП у пациентов с диабетом 2 типа значительно увеличилось (с 231 до 465 на одно поле высокого разрешения;  $p < 0,05$  для сравнения с плацебо). Прием олмесартана медоксомила не сопровождался изменением содержания клеток-предшественников гемопоэза CD34.

#### Эффект олмесартана медоксомила на атеросклеротические бляшки: исследование MORE

Результаты исследования MORE (Multicentre, Olmesartan, atherosclerosis Regression Evaluation) позволяют предположить, что прием олмесартана медоксомила уменьшает объем крупных атероскле-

ротических бляшек у пациентов с гипертензией, независимо от снижения АД [65]. Через 2 года терапии группы лечения достоверно не различались по определяемому с помощью двухмерного ультразвукового исследования (УЗИ) показателю ИМТ общих сонных артерий (ОСА) – основной конечной точке. Среди больных, рандомизированных в отношении приема ольмесартана медоксомила (20-40 мг/сут; n=78), среднее изменение ИМТ ОСА составляло -0,090 мм, в то время как у пациентов, рандомизированных в отношении терапии ателололом (50-100 мг/сут; n=77), оно достигало -0,082 мм. Среднее изменение объема атеросклеротической бляшки, оцениваемое с помощью трехмерного УЗИ, составляло -4,4  $\mu$ л и +0,1  $\mu$ л в группах ольмесартана медоксомила и ателолола, соответственно, однако это различие не достигало статистической значимости. В то же время, среди пациентов с исходным объемом бляшки не менее медианного ( $\geq 33,7$   $\mu$ л), уменьшение объема бляшки было значимо более выраженным в группе ольмесартана медоксомила, чем в группе ателолола (-11,5  $\mu$ л против +0,6  $\mu$ л, соответственно;  $p=0,023$  для сравнения с ателололом). Между группами ольмесартана медоксомила и ателолола не наблюдалось статистически значимых различий в отношении средних исходных уровней САД и ДАД (158/96 против 157/96 мм рт. ст., соответственно), а также в отношении среднего снижения САД и ДАД спустя 2 года терапии (-25/-15 против -22/-14 мм рт. ст., соответственно). В группе ателолола было больше мужчин (73% против 50% в группе ольмесартана медоксомила), курящих пациентов (38% против 31%) и лиц с ССЗ в анамнезе (14% против 9%) [65]. Нельзя исключить возможность того, что отсутствие межгрупповых различий для динамики объема атеросклеротических бляшек объяснялось техническими ограничениями метода трехмерного УЗИ в отношении оценки бляшек небольшого объема.

#### **Эффект ольмесартана медоксомила на эндотелий-зависимую релаксацию**

В рандомизированном исследовании, куда вошли 26 пациентов с нелеченной артериальной гипертензией (АД  $>140/90$  мм рт. ст.), ольмесартан медоксомил улучшал эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий. Через 12 недель среднее снижение САД было сходным у больных, рандомизированных в отношении приема ольмесартана медоксомила (-28,7 мм рт. ст.; n=13) и амлодипина (-26,7 мм рт. ст.; n=13) [66]. В группе ольмесартана медоксомила отмечалось достоверное увеличение динамики скорректированного коронарного кровотока ( $p<0,001$  для сравнения показателей до и после лечения), а также значимое снижение  $\Delta$ КСС в ходе холодной прессорной пробы, по данным позитронно-эмиссионной томографии ( $p<0,01$  для сравнения показателей до и после лече-

ния) [66]. Напротив, прием амлодипина в течение 12 недель не оказывал существенного влияния на эти два параметра [66].

Среди принимавших ольмесартан медоксомил больных также отмечалась достоверная обратная корреляция между динамикой активности сывороточной супероксиддисмутазы (СОД) и КСС [58].

В исследовании, выполненном Naya и соавторами [66], было показано, что терапия БРА (ольмесартаном медоксомилом), но не блокатором кальциевых каналов (амлодипином), оказывала благоприятное действие на коронарную микроциркуляцию и улучшала эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий, независимо от снижения АД [66].

#### **Эффект ольмесартана медоксомила на морфологию сосудов: исследование VIOS [67, 68]**

Целью исследования VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) была оценка влияния ольмесартана медоксомила на сосудистое ремоделирование у не страдающих сахарным диабетом пациентов с артериальной гипертензией 1 ст., по данным офисных измерений АД. В целом, 100 больных были рандомизированы в отношении 12-месячной терапии ольмесартаном медоксомилом (20 мг/сут) либо ателололом (50 мг/сут). При необходимости, для достижения оптимального контроля АД доза каждого препарата удваивалась, после чего к лечению мог быть добавлен гидрохлортиазид, амлодипин либо гидралазин [67]. Среднее снижение АД на 12-ой, 28-ой и 52-ой неделях терапии достоверно не различалось в обеих группах, что было обусловлено дизайном исследования.

Исходные средние значения индекса аугментации (давление аугментации / пульсовое давление), суррогатного маркера сосудистой растяжимости, значимо снижались по окончании терапии ольмесартаном медоксомилом, однако не менялись в группе ателолола. Также наблюдалось достоверное снижение центрального аортального давления, сопоставимое в обеих группах лечения [67]. В то же время, до начала терапии средний уровень центрального аортального давления у всех участников составлял  $131 \pm 16$  мм рт. ст., что соответствует предгипертензии, по критериям 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).

До начала терапии показатели толщины сосудистой стенки (wall width, WW), площади поперечного сечения меди (media cross sectional area, MCSA) и отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (wall-to-lumen ratio, W/L) резистивных артерий в глутеальных подкожных биоптатах

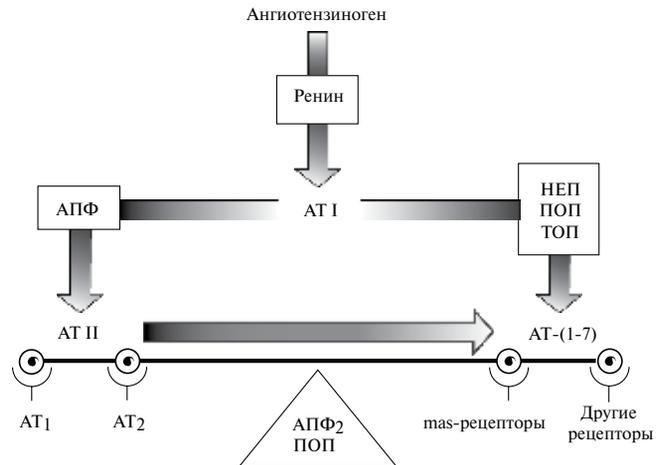
были достоверно выше у 55 пациентов с гипертензией, чем у 11 здоровых добровольцев с нормальным АД [67]. Исходно эти показатели были сопоставимы у пациентов, рандомизированных в отношении приема олмесартана медоксомила (n=27) и ателолола (n=22). Через 12 месяцев терапии достоверное снижение всех показателей состояния артериол наблюдалось в группе олмесартана медоксомила ( $p < 0,01$  для сравнения с исходными уровнями), но не ателолола. Среднее исходное отношение W/L у больных, получавших олмесартан медоксошил, достоверно снизилось через 1 год терапии ( $11,1\% \pm 0,5$  против  $14,9\% \pm 0,8$ , соответственно;  $p < 0,01$ ), в то время как в группе ателолола аналогичного снижения отношения W/L не отмечалось ( $15,5\%$  против  $16,0\%$ , соответственно;  $p > 0,05$ ). У принимавших олмесартан медоксошил пациентов показатели отношения W/L через 1 год лечения ( $11,1\%$ ) были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц из группы контроля ( $11,0\%$ ). Таким образом, в исследовании VIOS было продемонстрировано, что у больных с гипертензией 1 ст. терапия олмесартаном медоксомилом в течение 1 года приводила к нормализации морфологии резистивных сосудов, независимо от снижения АД [67].

#### Исследования на животных

В многочисленных животных моделях атеросклероза было показано, что олмесартан уменьшает выраженность окислительного стресса и сосудистого воспаления, а также предотвращает либо способствует обратному развитию атеросклеротического поражения и сосудистого ремоделирования. Этот препарат также продемонстрировал ренопротективный эффект в животных моделях патологии почек и ретинопротективное действие в животных моделях ретинопатии.

#### Животные модели диабета, инсулинорезистентности и метаболического синдрома

У мышей на фоне высокожировой диеты отмечается усиление выраженности окислительного стресса в тканях сердца, сосудов и печени [69]. В животной модели диабета олмесартан ( $5 \text{ мг/кг/сут}$ ) уменьшал выраженность воспалительных и фиброзных изменений в ткани сердца, улучшал функцию эндотелия и замедлял прогрессирование сосудистого ремоделирования [69]. Этот препарат также предотвращал развитие стеатоза печени, замедлял прогрессирование печеночного фиброза и препятствовал нарушению обмена димера сосудистой эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase, eNOS). Благоприятное действие олмесартана ассоциировалось с уменьшением активности киназы-1, регулирующей сигналы апоптоза (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK-1). АФК активируют киназу ASK-1, которая, в свою очередь, участвует в развитии вызы-



**Рис. 2.** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Воспроизведено с разрешения из Trask AJ, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7): pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(2):162–174 [60]. Copyright © 2007. Blackwell Publishing.

**Сокращения:** АТ – ангиотензин; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АТ1 – ангиотензиновые рецепторы 1 типа; АТ2 – ангиотензиновые рецепторы 2 типа; НЭП – непрялизин; ПОП – пролил-олигопептидаза; ТОП – тимет-олигопептидаза.

ваемых АТ II гипертрофии и ремоделирования миокарда [70]. Следует отметить, что при приеме гидралазина у этой же линии мышей с диабетом снижение АД не сопровождалось изменениями показателей ремоделирования миокарда, эндотелиальной дисфункции или печеночного фиброза [69]. Более того, у мышей с дефицитом ASK-1 олмесартан не оказывал влияния на вышеуказанные параметры. Результаты данного исследования позволяют предположить, что АТ II играет ведущую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, и что одним из механизмов, за счет которых олмесартан предотвращает ремоделирование сосудов, является уменьшение образования АФК [69].

#### Модели гипертензии

У крыс со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR) прием олмесартана в дозе  $15 \text{ мг/кг/сут}$ , в возрасте животных от 8 до 12 недель, приводил к достоверному снижению отношения массы миокарда левого желудочка к массе тела, а также к нормализации содержания коллагена в сердечной ткани и отношения толщины медиа к диаметру просвета сосуда. Достоверное улучшение показателей содержания коллагена в ткани аорты наблюдалось и при приеме более низкой дозы олмесартана ( $1 \text{ мг/кг/сут}$ ), но не эналаприла ( $2 \text{ мг/кг/сут}$ ) [71].

В другом исследовании у крыс линии SHR, которое послужило поводом к проведению исследования VIOS (см. выше; [67]), прием олмесартана в дозе  $10 \text{ мг/кг/сут}$  в течение 8 недель ассоциировался с более

выраженным уменьшением артериолярного отношения W/L, чем прием атенолола, несмотря на сопоставимое снижение АД в обеих группах терапии [57]. Прием олмесартана приводил к достоверному увеличению диаметра просвета сосудов и снижению показателей WW и W/L мезентериальных сосудов, по сравнению с контрольной группой крыс линии SHR. Снижение отношения W/L было также достоверно более выраженным, чем в группе атенолола. Несмотря на то, что терапия атенололом снижала показатели WW и W/L, она не приводила к достоверному увеличению диаметра просвета сосудов. При внутрисосудистом давлении от 20 до 100 мм рт. ст., диаметр просвета сосудов был значимо больше у получавших олмесартан животных, чем у крыс из группы контроля или группы атенолола. Отношение массы миокарда к массе тела, являющееся показателем гипертрофии миокарда, достоверно снизилось в группе олмесартана, но не атенолола. Результаты этого исследования согласуются с данными клинического испытания VIOS, продолжавшегося 1 год, и свидетельствуют о том, что терапия олмесартаном может восстанавливать нарушенную морфологию резистивных сосудов

Назначение олмесартана в возрасте от 17 до 20 недель у солечувствительных мышей линии Dahl с гипертензией и выраженной сердечной недостаточностью уменьшало образование АФК, препятствовало инфильтрации тканей макрофагами, а также предотвращало развитие желудочковой гипертрофии и фиброза [72]. Добавление олмесартана в дозе 0,3 мг/кг/сут к терапии ингибитором АПФ (темокаприл 0,2 мг/кг/сут) сопровождалось дополнительным снижением уровней 4-гидрокси-2-ноненал-модифицированного протеина – продукта перекисного окисления липидов и маркера образования АФК [72]. Благоприятное действие олмесартана в этих моделях могло быть обусловлено, по меньшей мере, частично, влиянием на уровни АПФ2 и повышением концентрации АТ-(1-7) [53, 61]. Так, в исследовании Йокоуата и соавторов [57] было продемонстрировано повышение уровней АТ I, АТ II и АТ-(1-7) у крыс линии SHR, получавших олмесартан, но не атенолол. В другом исследовании у крыс линии SHR прием олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут усиливал продукцию АПФ2 и АТ-(1-7) и приводил к обратному развитию ремоделирования аорты [55]. В этом исследовании терапия олмесартаном сопровождалась пятикратным увеличением экспрессии мРНК АПФ2 в ткани грудного отдела аорты. Прием атенолола и гидралазина, напротив, не влиял на экспрессию мРНК АПФ2. В данной модели олмесартан селективно уменьшал отношение толщины меди к диаметру просвета сосуда, а также толщину меди в грудном отделе аорты, но не в сонных артериях. Эти результаты говорят о том, что не зависящее от снижения АД ремоделирование

сосудов регулируется рецепторами АТ<sub>1</sub> и может быть предупреждено либо приостановлено при терапии БРА [55]

В последующих экспериментах у крыс линии SHR лечение олмесартаном в дозе 10 мг/кг/сут в течение 14 дней приводило к уменьшению (-61%) поперечной площади неоинтимы сонных артерий, подвергшихся баллонному повреждению [62]. Интенсивность иммунного окрашивания для АПФ2 в ткани поврежденных артерий была достоверно выше в группе олмесартана, чем в группе плацебо. Обе группы не отличались по показателям толщины комплекса интима-медия или интенсивности иммунного окрашивания в неповрежденной коллатеральной сонной артерии. Это свидетельствует о том, что изменение экспрессии АПФ2 не объясняется снижением АД [62].

У нормотензивных крыс лигирование коронарных артерий приводит к развитию ИМ, дисфункции и гипертрофии левого желудочка, а также к повышению уровней АТ I, АТ II и АТ-(1-7) плазмы, увеличению сывороточной концентрации альдостерона и снижению содержания мРНК рецепторов АТ<sub>1a</sub> [53]. Блокада рецепторов АТ<sub>1a</sub> при 28-дневной терапии БРА (лозартаном либо олмесартаном) приводила к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда, снижению концентрации альдостерона и дополнительному повышению уровней АТ. В группе олмесартана, но не лозартана, отмечалось улучшение сократимости миокарда. Оба БРА приводили к трехкратному повышению уровней мРНК АПФ2 и уменьшению экспрессии рецепторов АТ<sub>1a</sub> в неповрежденной ткани желудочков [53]. Благоприятное действие терапии БРА в данной модели не зависело от снижения АД или размера зоны инфаркта. Эти данные позволяют предположить, что повышение активности АПФ2 и более интенсивное превращение АТ II в АТ-(1-7) противодействуют вазопрессорному эффекту перехода АТ I в АТ II под влиянием АПФ.

#### Животные модели атеросклероза

Развивающийся на фоне гиперхолестеринемии атеросклероз у обезьян-макак (*Macaca fascicularis*) сходен с атеросклерозом у человека. У этих животных длительная диета с высоким содержанием холестерина приводит к появлению аортальных жировых полосок, которые обнаруживаются при внутрисосудистом УЗИ, а также к повышению уровней ТФР-бета-1, ICAM-1 и М-КСФ с макрофагальной инфильтрацией интимы, о чем свидетельствует усиленное связывание специфических антител в образцах ткани аорты [30, 73, 74]. При приеме олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут уровни ТФР-бета-1, ICAM-1 и М-КСФ оставались сходными с таковыми у животных из группы контроля, получавших диету с нормальным содержанием холестерина. Кроме того, прием олмесартана досто-

верно уменьшал макрофагальную инфильтрацию интимы, выраженность отложения липидов в аорте, размеры зоны атеросклеротического поражения интимы и аортальное отношение площади интимы и меди.

В последующем 12-месячном исследовании с использованием аналогичной модели атеросклероза [74], прием олмесартана в дозе 3 мг/кг/сут, достоверно снижал сывороточные уровни МСР-1 и маркеров воспаления, по сравнению с группой контроля (гиперхолестериновая диета без приема олмесартана). Терапия олмесартаном также значительно уменьшала отношение объема интимы к общему объему грудного отдела аорты и способствовала обратному развитию существующего атеросклеротического поражения аорты, о чем свидетельствовало уменьшение отношения площади атеросклеротического поражения к общей площади аорты. Важно отметить, что в данных исследованиях благоприятные эффекты терапии олмесартаном не сопровождались достоверным изменением уровней АД, общего холестерина, холестерина ЛПНП либо холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [73, 74].

У кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией олмесартан и правастатин оказывали взаимодополняющее действие в отношении замедления прогрессирования атеросклероза. Прием олмесартана (0,5 мг/кг/сут) и правастатина (25 мг/кг/сут) приводил к достоверному снижению уровней АД и холестерина крови, а также к значимому уменьшению площади и толщины зон атеросклеротического поражения аорты и снижению содержания холестерина в аортальной ткани. Антиатеросклеротическое действие комбинации этих препаратов было достоверно более выраженным, чем для монотерапии олмесартаном либо правастатином по отдельности. [75]. Результаты иммуногистохимического окрашивания поперечных срезов аорты подтвердили, что оба препарата уменьшали макрофагальную инфильтрацию, правастатин подавлял процесс накопления липидов, и олмесартан уменьшал экспрессию МСР-1 и образование такого маркера окислительного стресса, как конечный продукт гликирования N<sup>ε</sup>-(карбоксиметил) лизин [75].

Комбинированная терапия олмесартаном и правастатином приводила к дополнительному улучшению параметров ремоделирования левого желудочка у крыс с ИМ, вызванным лигированием левой передней нисходящей коронарной артерии. Монотерапия каждым из препаратов сопровождалась уменьшением размера кардиомиоцитов, однако этот эффект был более выраженным при совместном назначении олмесартана и правастатина. Кроме того, комбинированная терапия ассоциировалась со снижением уровней мРНК предсердного натрийуретического пептида в ткани левого желудочка. Влияние терапии

на выраженность гипертрофии кардиомиоцитов было дозозависимым [75].

При приеме сочетания олмесартана и правастатина также наблюдалось достоверное замедление прогрессирования атеросклероза у ApoE\*3 трансгенных мышей линии Leiden. У этих животных на фоне диеты с высоким содержанием холестерина развивается липопротеидный профиль, сходный с таковым у человека. В группе комбинированной терапии, по сравнению с группой контроля, достоверно уменьшались число и размер зон атеросклеротического поражения, а также содержание макрофагов и Т-лимфоцитов в поперечных срезах аорты. В виде монотерапии либо в сочетании с правастатином, олмесартан уменьшал содержание макрофагов в очагах атеросклеротического поражения, по сравнению с группой контроля [76].

Сочетание олмесартана и правастатина улучшало эндотелиальную функцию на фоне солевой нагрузки у солечувствительных крыс линии Dahl с гипертонией [77]. Эндотелий-зависимая релаксация при пробе с ацетилхолином, ремоделирование коронарных сосудов и активность eNOS достоверно улучшались после 4 недель приема олмесартана (0,5 мг/кг/сут) и правастатина (100 мг/кг/сут). Олмесартан предотвращал развитие нарушений обмена димеров сосудистой eNOS и дигидрофолат-редуктазы более эффективно, чем правастатин. В свою очередь, правастатин, но не олмесартан медоксомил, усиливал фосфорилирование Akt.

#### **Исследования на мышях с дефицитом ApoE**

Известно, что мыши с дефицитом ApoE предрасположены к развитию атеросклероза. На фоне диеты с высоким содержанием холестерина у них развивается выраженное атеросклеротическое поражение проксимального отдела аорты, и выявляются признаки окислительного стресса (более интенсивное окрашивание для НАДФ-оксидазы – фермента, отвечающего за образование АФК) [78]. В дозе 3 мг/кг/сут олмесартан достоверно уменьшал активность НАДФ-оксидазы, образование супероксида, формирование атеросклеротических бляшек и отложение липидов [78]. В другом исследовании мыши с дефицитом ApoE получали высокохолестериновую либо нормальную диету на протяжении 25 недель. Прием олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут приводил к значимому уменьшению зон атеросклеротического поражения аорты и площади поперечного сечения аортальных клапанов в обеих группах мышей [79].

#### **Нефропротективные эффекты**

Было показано, что олмесартан достоверно уменьшает экскрецию протеина и бета-2-микроглобулина с мочой, выраженность клубочкового склероза и тубулоинтерстициального повреждения, а также

интенсивность окрашивания для ТФР-бета, сосудистого эндотелиального фактора роста и коллагена IV типа в клубочках крыс с сахарным диабетом [80]. У крыс линии SHR отмечается усиленная внутрпочечная продукция ангиотензиногена, приводящая к повышению уровней АТ II, гипертензии и поражению почек. Олмесартан уменьшал экскрецию общего белка с мочой, предотвращал склероз клубочков и экспансию интерстиция, а также уменьшал содержание моноцитов/макрофагов в интерстиции и клубочках крыс SHR. Кроме того, этот препарат снижал уровни мРНК и протеина ангиотензиногена в корковом веществе почек, по данным ПЦР в режиме реального времени [81]. У крыс SHR с ожирением олмесартан значительно снижал АД, почечные уровни пентозидина (коррелирующие с выраженностью протеинурии), а также уменьшал гистологически выявляемое поражение почек и протеинурию [82]. В другом исследовании у крыс SHR прием олмесартана, но не нифедипина или атенолола, приводил к достоверному уменьшению протеинурии и предотвращению поражения клубочков и тубулоинтерстиция, проявляющегося активацией мезангия, повреждением подоцитов и тубулоинтерстиция и воспалительной клеточной инфильтрацией. В этой животной модели олмесартан селективно предотвращал патологическое накопление железа в интерстиции, уменьшал выраженность хронической гипоксии и экспрессии гем-оксигеназы и p47phox (субъединицы НАДФ-оксидазы), а также подавлял образование пентозидина. Уникальное нефропротективное действие олмесартана не зависело от снижения АД и объяснялось, по всей вероятности, уменьшением выраженности окислительного стресса, коррекцией хронической гипоксии, подавлением образования конечных продуктов гликирования и патологического накопления железа [83].

#### Ретинопротективные эффекты

В ряде животных моделей ранних и поздних стадий ретинопатии было продемонстрировано благоприятное действие олмесартана. Этот препарат дозозависимо предотвращал удлинение пиковых осцилляторных потенциалов у крыс линии SHR с сахарным диабетом и предрасположенностью к развитию инсульта. У мышей с кислород-индуцированной ретинопатией олмесартан (1 мг/кг/сут) достоверно предупреждал неоваскуляризацию сетчатки. Плазменные концентрации олмесартана в этих экспериментах были сопоставимыми с *in vitro* значениями IC<sub>50</sub> для рецепторов АТ<sub>1</sub> [84].

#### Дополнительные эффекты олмесартана

При использовании животных моделей ССЗ было показано, что олмесартан обладает антипролиферативным эффектом. В частности, олмесартан досто-

верно уменьшал частоту эндотелиальных воспалительных осложнений у мышей с сосудистым повреждением (наложение полиэтиленовой манжеты на область бедренной артерии) [85]. В дозе 3 мг/кг/сут олмесартан значительно снижал уровни ФНО-альфа и MCP-1, а также уменьшал образование неоинтимы и пролиферацию гладких миоцитов сосудов. В другом исследовании, с использованием аналогичной модели эндотелиального воспаления, олмесартан уменьшал содержание бромдеоксиуридин-позитивных гладких миоцитов сосудов в меди и неоинтимае. Кроме того, этот препарат предотвращал фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK – фермента, участвующего в процессах прогрессирования фиброза и клеточной пролиферации. Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартан влияет на деление клеток в очагах воспаления [86]. Терапия олмесартаном также достоверно уменьшала скорость синтеза ДНК в гладких миоцитах сосудов *in vitro*, по данным оценки инкорпорации [3H]-тимидина, и блокировала активацию ERK [87].

Показатели эндотелий-зависимой релаксации аорты у 12-месячных крыс линии Wistar-Kyoto достоверно нарушены, по сравнению с 3-месячными животными той же линии [88]. Таким образом, взрослые крысы линии Wistar-Kyoto могут быть использованы в качестве модели связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции. Тирон, химическая “ловушка” супероксида, несколько улучшал показатели эндотелий-зависимой релаксации, что свидетельствует в пользу участия супероксида в развитии связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции. Двухнедельная терапия олмесартаном в дозе 5 мг/кг/сут приводила к достоверному снижению продукции супероксида у 12-месячных крыс линии Wistar-Kyoto. На фоне длительного приема олмесартана либо темокаприла, но не церивастатина или гидралазина, также улучшались показатели эндотелий-зависимой релаксации. Экспрессия протеина циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и продукция супероксида, повышенные в тканях аорты взрослых крыс, уменьшались под действием олмесартана и темокаприла. Эти результаты говорят о том, что подавление активности РААС приводит к обратному развитию связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции, отчасти благодаря ингибированию образования ЦОГ-2-зависимых вазоконстрикторных факторов и супероксидных анионов [88].

#### Выводы

Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между различными факторами риска ССЗ, а также одним из наиболее ранних проявлений сердечно-сосудистого континуума – каскада патологических изменений, приводящего к поражению органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией. Было

установлено, что эндотелиальная дисфункция коронарных артерий ассоциируется с повышением риска ССЗ, и что увеличение показателя ИМТ сонных артерий является предиктором ИМ и мозгового инсульта. У больных с гипертензией, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается утолщение и увеличение жесткости стенок крупных артерий. Таким образом, антигипертензивная терапия должна быть направлена на обратное развитие патологических процессов, вызывающих эти структурные изменения, а также на нормализацию показателей состояния сосудистой стенки.

АТ II является мощным вазоконстриктором, который вызывает задержку натрия и жидкости и оказывает митогенное и пролиферативное действие на сосудистый эндотелий и гладкие миоциты сосудов. В норме эти эффекты уравниваются под действием АТ-(1-7). В патологии влияние АТ II становится доминирующим, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. БРА восстанавливают нарушенный баланс между компонентами РААС, в том числе за счет нормализации активности звена АПФ2/АТ-(1-7) [42, 54].

Результаты ранее выполненных [89] и недавно завершенных исследований свидетельствуют о том, что блокаторы рецепторов к АТ II отличаются между собой по механизмам действия. В систематическом обзоре, который был направлен на выявление факторов, влияющих на антигипертензивную активность БРА, и использовал данные 35 исследований суточного амбулаторного мониторинга АД, было показано, что максимальное снижение САД и ДАД отмечается при терапии олдесартаном [90]. Эти клинические данные согласуются с результатами исследований фармакологических характеристик олдесартана. В частности, в исследованиях *in vitro* олдесартан подавлял вызываемое АТ II сокращение ткани аорты морских свинок в 160, 3,4 и 1,2 раза сильнее, чем лозартан, EXP-3174 и кандесартан, соответственно [91, 92]. Поскольку действие олдесартана продолжалось на протяжении более чем 90 минут после прекращения непосредственного контакта ткани аорты с этим препаратом, можно предположить, что олдесартан является специфичным и неконкурентным антагонистом вазоконстрикции, вызываемой АТ II. Это означает, что даже при высокой концентрации АТ II, физиологический ответ на действие этого вещества остается минимальным. Напротив, даже в присутствии высоких концентраций конкурентных антагонистов, характеризующихся быстрым обратимым связыванием с рецепторами и относительно коротким ингибирующим действием, физиологический ответ на АТ II не уменьшается. Сравнительные исследования фармакокинетических свойств олдесартана показали, что его значения  $IC_{50}$  для связывания с рецепторами в 8 и 474 раза, соответственно, превышают таковые для телмисартана и лозартана

[93]. Другой особенностью олдесартана является его способность подавлять действие АПФ. Так, прием олдесартана у крыс линии SHR, предрасположенных к развитию мозгового инсульта, сопровождался снижением плазменных уровней АТ II и одновременным повышением концентрации АТ-(1-7) плазмы, за счет увеличения активности АПФ2 [58]. Эти экспериментальные данные согласуются с результатами ранее выполненного исследования, в котором у пациентов, получавших олдесартан в течение 2 лет, не наблюдалось повышения уровней АТ II плазмы [94]. На первый взгляд, это противоречит данным, свидетельствующим о повышении плазменных уровней АТ II при приеме БРА [95]. В то же время, особенности свойств олдесартана медоксомила на молекулярном уровне могут объяснять высокую специфичность и уникальность действия этого препарата.

Экспериментальные исследования с использованием целого ряда животных моделей показали, что терапия олдесартаном достоверно уменьшает выраженность воспаления и предотвращает атеросклеротическое поражение либо способствует его обратному развитию. Положительные эффекты олдесартана были продемонстрированы в животных моделях атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета, нефропатии и ретинопатии. Исследования у животных также показали, что сочетание олдесартана и правастатина обладает взаимодополняющими плеiotропными эффектами в отношении замедления прогрессирования атеросклероза. Олдесартан уменьшает выраженность воспаления, в то время как правастатин замедляет прогрессирование атеросклероза.

Олдесартан медоксомил вызывает продолжительное, клинически значимое снижение АД у пациентов с гипертензией. В настоящее время известно, что улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии олдесартаном у больных гипертензией не зависит от гипотензивного действия этого препарата. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании EUTOPIA олдесартан медоксомил достоверно уменьшал выраженность сосудистого воспаления у лиц с гипертензией. В крупном рандомизированном исследовании MORE двухлетняя терапия олдесартаном не приводила к значимому снижению показателя ИМТ общих сонных артерий, по сравнению с ателололом. Тем не менее, в группе олдесартана медоксомила отмечалось достоверное уменьшение объема крупных атеросклеротических бляшек, отсутствовавшее в группе ателолола. В исследовании VIOS прием олдесартана медоксомила в течение 1 года ассоциировался с нормализацией морфологии резистивных сосудов у пациентов с гипертензией. В группе олдесартана, но не ателолола, достоверно снижались показатели WW, MCSA и W/L. Более того, по окончании исследования среднее отношение W/L в группе олдесартана медоксомила приближалось к таковому у здоровых лиц с нормаль-

ным АД. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что олмесартан медоксомил значительно повышает содержание регенеративных ЭПК в периферической крови и улучшает эндотелий-зависимую

релаксацию. Следует подчеркнуть, что улучшение эндотелиальной функции на фоне приема олмесартана медоксомила, по всей видимости, не зависит от гипотензивного действия этого препарата.

### Литература

- Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study // *Circulation*. 2008;117(5):598–604.
- Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease // *Circulation*. 2008;118(5):576–585.
- Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health // *Hypertension*. 2007;50(6):991–997.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *JAMA*. 2007;298(17):2038–2047.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2007;115(12):1544–1550.
- Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Ann Intern Med*. 2008;148(7):501–508.
- Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann Med*. 2008;40(3):180–196.
- Pahkala K, Heinonen OJ, Lagstrom H, et al. Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents // *Circulation*. 2008;118(23):2353–2359.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002;106(6):653–658.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. 2007;115(4):459–467.
- McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension // *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(2):141–147.
- Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects // *Circulation*. 2004;110(24):3680–3686.
- Yang Z, Venardos K, Jones E, Morris BJ, Chin-Dusting J, Kaye DM. Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L-arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction // *Circulation*. 2007;115(10):1269–1274.
- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction // *Basic Res Cardiol*. 2008;103(5):398–406.
- Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, Levy P, Strawn WB, Kivlighn S. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis // *Am J Ther*. 2004;11(1):44–53.
- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am J Cardiol*. 2006;98(1):121–128.
- Strawn WB, Dean RH, Ferrario CM. Novel mechanisms linking angiotensin II and early atherogenesis // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1(1):11–17.
- Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis // *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(5):505–512.
- Humphrey JD. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress // *Hypertension*. 2008;52(2):195–200.
- Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–826.
- Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity // *Diabetes*. 2005;54(12):3442–3452.
- Schupp M, Lee LD, Frost N, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites // *Hypertension*. 2006;47(3):586–589.
- Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Hypertension*. 2005;45(3):356–362.
- Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? // *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):807–825.
- Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? // *Hypertension*. 2004;44(1):12–19.
- Sharma AM, Engeli S. The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome // *J Cardiol Metab Syndr*. 2006;1(1):29–35.
- Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins // *J Mol Med*. 2008;86(6):663–671.
- Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress // *J Hypertens*. 2005;23(1):97–104.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circ Res*. 2001;89(1):E1–E7.
- Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia // *Circulation*. 2000;101(13):1586–1593.
- Wassmann S, Czech T, van Eickels M, Fleming I, Bohm M, Nickenig G. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice // *Circulation*. 2004;110(19):3062–3067.
- Richmond RS, Tallant EA, Gallagher PE, Ferrario CM, Strawn WB. Angiotensin II stimulates arachidonic acid release from bone marrow stromal cells // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(4):176–182.
- Strawn WB, Richmond RS, Tallant EA, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells // *Br J Haematol*. 2004;126(1):120–126.
- Strawn WB, Ferrario CM. Angiotensin II AT1 receptor blockade normalizes CD11b+ monocyte production in bone marrow of hypercholesterolemic monkeys // *Atherosclerosis*. 2008;196(2):624–632.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258–8263.
- Santos RA, Castro CH, Gava E, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1–7) receptor MAS knockout mice // *Hypertension*. 2006;47(5):996–1002.
- Castro CH, Santos RA, Ferreira AJ, Bader M, Alenina N, Almeida AP. Evidence for a functional interaction of the angiotensin-(1–7) receptor Mas with AT1 and AT2 receptors in the mouse heart // *Hypertension*. 2005;46(4):937–942.
- Dias-Peixoto MF, Santos RA, Gomes ER, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1–7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes // *Hypertension*. 2008;52(3):542–548.
- Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP Kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(5):C1169–C1174.
- Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RA, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1–7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells // *Hypertension*. 2007;50(6):1093–1098.

С остальными и источниками [41–109] можно ознакомиться в издательстве: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

**Abstract**

*Endothelial dysfunction is the common link between cardiovascular disease risk factors and the earliest event in the cascade of incidents that results in target organ damage. Angiotensin II, the terminal pressor effector arm of the renin-angiotensin-aldosterone system, increases blood pressure (BP) by vasoconstriction and sodium and fluid retention, and has a pro-oxidative action that induces endothelial dysfunction and contributes to vascular remodeling. Angiotensin receptor blockers (ARBs) reduce BP and morbidity and mortality in patients with hypertension, ventricular hypertrophy, diabetes mellitus, and renal disease. Olmesartan medoxomil is a long-acting, well-tolerated, effective ARB that prevents or reverses endothelial dysfunction in animal models of atherosclerosis, hypertension, diabetes, nephropathy, and retinopathy. Olmesartan medoxomil, a prodrug of olmesartan approved for the treatment of hypertension, has been shown to ameliorate endothelial dysfunction in patients with hypertension*

*or diabetes. In randomized studies, the drug reduces vascular inflammation and the volume of large atherosclerotic plaques, increases the number of regenerative endothelial progenitor cells in the peripheral circulation, improves endothelium-dependent relaxation, and restores the normal resistance vessel morphology. Importantly, the impact of olmesartan medoxomil on endothelial dysfunction is thought to be independent of BP lowering.*

**Keywords:** Endothelial dysfunction, angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, hypertension, atherosclerosis.

*Поступила 29/10 – 2010*

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДАПАМИДА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА И В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Мамедов М.Н.

ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий”

### Резюме

*Начиная с 60-х годов XX века тиазидные диуретики широко применяются для лечения артериальной гипертонии. В проспективных исследованиях показана их роль в снижении сердечно-сосудистых осложнений.*

*Тиазидоподобный диуретик – индапамид – применяется в малых дозах и, в отличие от тиазидов, гораздо меньше влияет на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладает минимальным калий-выводящим действием. Доказано, что он выступает в качестве периферического вазодилатора за счет блокады кальциевых каналов и стимуляции синтеза простагландина E<sub>2</sub>.*

*В ряде российских исследований продемонстрировано, что дженерик индапамида – Индап (индапамид, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) – обладает действенным гипотензивным, кардио- и нефропротективным эффектом и, кроме того, является метаболически нейтральным.*

*В сравнительных исследованиях показано, что индап биологически и терапевтически эквивалентен обеим формам оригинального препарата и может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими классами препаратов.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, индапамид, эффективность, механизм действия.

Первый тиазидный диуретик для лечения артериальной гипертонии (АГ) применили в 1958 году. Это событие вошло в историю как одно из десяти ключевых открытий XX века в области кардиологии. На протяжении 40 лет диуретики, наряду с бета-блокаторами, являлись препаратами первого выбора для лечения пациентов с АГ [1]. В настоящий момент диуретики широко применяются не только для снижения АД, но и для лечения изолированной систолической АГ и хронической сердечной недостаточности. Более того, тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее часто применяют для комбинированной антигипертензивной терапии [2, 3].

### Применение диуретиков в клинической практике – механизм действия и эффект

В зависимости от локализации почечной патологии и механизма действия мочегонные препараты или диуретики делятся на 6 групп: тиазиды, тиазидоподобные, петлевые, калий-сберегающие, осмотические диуретики и ингибиторы карбоангидразы.

Тиазидные диуретики действуют, в основном, на клетки дистального извитого канальца изнутри, где они блокируют реабсорбцию натрия хлорида. Это приводит к снижению объема циркулирующей крови и, следовательно, к снижению сердечного выброса и уровня АД. Этот эффект наступает через 1-2 часа и длится, как правило, 12-18 часов. Тиазиды являются самыми сильными калий-выводящими мочегонными препаратами.

Тиазидоподобные диуретики по структуре схожи с тиазидами, при этом, наряду с незначительной диуретической активностью, обладают выраженным антигипертензивным эффектом.

Петлевые диуретики воздействуют на толстые восходящие отделы петли Генле, блокируя реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды, вызывают выраженный диурез. Эти препараты используют для лечения отеочного синдрома различного генеза.

Калий-сберегающие диуретики (спиронолактон) связаны с конкурентной блокадой связывания альдостерона с рецепторами собирательных трубок почечных нефронов, вследствие чего уменьшаются реабсорбция натрия и секреция калия. В результате повышается выведение натрия и воды при сохранении калия в кровотоке. Эти препараты применяются, в основном, при сердечной недостаточности, асците и при гипокалиемии.

Осмотические диуретики вызывают нарушение реабсорбции жидкости и натрия в канальцевом аппарате почек, что связано с их высокой осмотической активностью. В конечном итоге это приводит к массивному диурезу. Механизм действия еще одного диуретика связан с угнетением фермента карбоангидразы в проксимальных канальцах почек, вследствие чего снижается реабсорбция бикарбоната. При этом неабсорбированный натрий выделяется в виде бикарбонатов с мочой [1].

Среди всех мочегонных препаратов для длительного контроля АД используют две группы препаратов: тиазидные и тиазидоподобные диуретики [3].

Антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков носит дозо-зависимый характер. При дозе гипотиазида (наиболее часто употребляемого тиазида в России!) 50-100 мг в сутки гипотензивный эффект отмечается у 80-90% больных, при дозе 25 мг – у 60-75% и при 12,5 мг – только у 50-60%. Наряду с этим препарат имеет ряд негативных метаболических эффектов. В первую очередь, это диабетогенный эффект, влияние на липидный

и пуриновый обмена. Механизм негативного метаболического действия тиазидов обусловлен выраженным выводом калия. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы приводит к нарушению секреции инсулина и гипергликемии. Установлено, что диабетогенный эффект является дозозависимым [4]. По данным исследования MRFIT, применение гипотиазидов в дозе более 50 мг в сутки в течение 6 лет привело к развитию сахарного диабета 2 типа на 7%, тогда как в двух исследованиях (SHEP, TOMHS) на фоне 25 мг гипотиазидов не отмечается достоверного увеличения риска последнего [5].

Тиазидоподобные диуретики относятся к молодому поколению мочегонных препаратов. Они применяются в малых дозах и, в отличие от тиазидов, гораздо меньше влияют на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладают минимальным калий-выводящим свойством. Эти обстоятельства позволяют допустить отсутствие у тиазидоподобных диуретиков отрицательного метаболического и диабетогенного эффекта. Благодаря сосудорасширяющему эффекту, эти препараты широко применяются в качестве антигипертензивного препарата как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными препаратами [1, 4, 6, 7].

#### **Роль диуретиков в снижении сердечно-сосудистых осложнений**

За последние 30 лет проведено более 10 крупных исследований с участием диуретиков. В сравнительных исследованиях с твердыми конечными точками изучалась роль диуретиков в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) пациенты старше 60 лет с изолированной АГ путем рандомизации распределялись в две группы: первая из них получала хлорталидон в дозе 12,5-25 мг в сутки, а вторая – плацебо [8]. При необходимости в первую группу добавляли атенолол 25-50 мг в сутки, в группу плацебо – другие антигипертензивные препараты. Конечными точками считали смертельный и несмертельный инсульт, инфаркт миокарда и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Снижение уровня АД до 143/68 мм рт.ст. (в группе плацебо – 155/72 мм рт.ст.) на фоне хлорталидона сопровождалась снижением случаев инфаркта миокарда, инсульта и всех сердечно-сосудистых осложнений.

В 2002 году были опубликованы результаты одного из масштабных исследований в истории медицины (ALLHAT), в котором участвовали 42000 больных с АГ в сочетании с одним или несколькими факторами риска. У 1/3 больных наряду с АГ имел место сахарный диабет и другие метаболические нарушения. Целью исследования было сравнить влияние диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг и других антигипертензивных препаратов (доксазозин 2-8 мг, амлодипин 2,5-10 мг, лизиноприл 10-40 мг) на сердечно-сосудистую заболева-

емость и смертность. На фоне хлорталидона отмечалось преимущественное снижение риска инсульта и сердечной недостаточности, тогда как по частоте смертельного и несмертельного инфаркта миокарда эффективность диуретика и ингибитора АПФ были сопоставимы [9].

В многоцентровом исследовании HUNET изучались преимущества и риски антигипертензивной терапии у пациентов в возрасте старше 80 лет. Критерием включения в исследование были уровень систолического АД (САД) в положении сидя 160-199 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) в положении сидя  $\leq 109$  мм рт.ст. Первичными конечными точками исследования были все случаи инсульта. В качестве вторичной точки рассматривались: общая смертность, смертность от инсульта, сердечно-сосудистая смертность, сердечная смертность (фатальный ИМ и внезапная смерть) и сердечная недостаточность. В группе активного лечения пациенты получали пролонгированную форму индапамида. При не достижении целевых уровней АД (САД  $< 150$  мм рт.ст., ДАД  $< 80$  мм рт.ст.) дополнительно назначался периндоприл 2 мг с возможным увеличением дозы. Через 2,1 лет наблюдения САД снизился на 29,5 мм рт.ст., ДАД – на 12,9 мм рт.ст. В конце исследования терапия индапамидом, по сравнению с плацебо, привела к снижению относительного риска смертельных и несмертельных случаев мозгового инсульта на 30%, смертности от мозгового инсульта – на 39%, общей смертности – на 21%, всех случаев сердечной недостаточности – на 64%, всех сердечно-сосудистых событий – на 34% [10].

В исследовании Flack J.R. et al. было показано более выраженное снижение микроальбуминурии на фоне терапии индапамидом 2,5 мг/сут ( $68 \pm 38$  мкг/мин) по сравнению со снижением этого показателя на фоне терапии каптоприлом 37,5 мг/сут в три приема ( $78 \pm 51$  мкг/мин) при одинаковом антигипертензивном эффекте [11].

В ходе крупного исследования PROGRESS было показано, что достоверное снижение вероятности повторного инсульта у пациентов с АГ на 43% достигалось только в группе пациентов, получавших индапамид 2,5 мг/сут в комбинации с периндоприлом 4 мг/сут. В группе больных, принимавших периндоприл в качестве монотерапии, достоверного снижения вероятности инсульта отмечено не было [12].

Таким образом, длительная терапия диуретиками снижает риск развития сердечно-сосудистых событий как в общей группе пациентов с АГ и сопутствующими нарушениями, так и среди отдельных групп пациентов.

#### **Антигипертензивный и органопротективный эффект индапамида**

Гипотензивные эффекты монотерапии индапамидом достаточно хорошо изучены как зарубежными учеными, так и российскими исследователями.

В многоцентровом исследовании АРГУС-2 с целью улучшения контроля АГ больным с ИСАГ, сахарным

диабетом, хронической нефропатией и метаболическим синдромом ( $n=1438$ ) был назначен пролонгированный индапамид. Исходный уровень АД составил  $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10$  мм рт.ст. Препарат в качестве монотерапии был назначен 13,7% пациентов, как замена неэффективной терапии – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 47,6%. Через 3 месяца лечения целевые уровни АД достигнуты у 84,5% пациентов. Средний уровень АД снизился до  $131,8 \pm 9,7/80,5 \pm 6,9$  мм рт.ст. [13].

В одном из первых российских исследований, посвященных эффективности индапамида, изучалось изменение не только офисного АД, но и суточного профиля АД. В исследование под руководством профессора Карпова Ю.А. было включено 19 пациентов (средний возраст –  $49 \pm 3,7$  лет) с мягкой АГ. Индап с высокой степенью достоверности снижал САД, измеренное во время посещения врача через 2 месяца лечения, в среднем на 22 мм рт. ст., через 3 месяца лечения – в среднем на 28,8 мм рт. ст.; ДАД снижалось через 2 месяца в среднем на 13,1 мм рт. ст., через 3 месяца – в среднем на 13,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), через 3 месяца лечения индапамидом было получено достоверное снижение среднего САД (дневного – на 17 мм рт. ст., ночного – на 15 мм рт. ст.) и среднего ДАД (дневного – на 10 мм рт. ст., ночного – на 8 мм рт. ст.). Индекс нагрузки САД и ДАД достоверно снизился: в среднем на 39 и 27% соответственно, днем и на 48 и 27% соответственно, ночью. Степень ночного снижения АД существенно не изменилась. После лечения индапамидом у всех больных вариабельность АД как систолического, так и диастолического, была нормальной. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась и составила в среднем  $68,4 \pm 9,02$  в/мин до лечения и  $65 \pm 8,02$  в/мин после 3 месяцев лечения. Наряду с этим было показано, что на фоне терапии данным препаратом значимых колебаний уровня калия, глюкозы, общего холестерина и холестерина низкой плотности не отмечено [14].

Одним из важных эффектов индапамида является его органопротективное действие. Как действует антигипертензивная терапия с использованием индапа на состояние органов-мишеней? В клиническом исследовании с участием 32 пациентов с АГ II ст. оценивалась динамика параметров СМАД, ЭхоКГ и уровня микроальбуминурии на фоне 6 – месячной терапии индапом 2,5 мг. В конце курса терапии у 69% пациентов достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД, среднесуточное САД у больных до начала терапии составило  $184,25 \pm 2,6$  мм рт. ст., ДАД –  $96,25 \pm 3,7$  мм рт. ст. Через 6 месяцев лечения средние уровни САД и ДАД достоверно снизились. На фоне приема индапа наблюдалось снижение индекса времени по САД и ДАД на 48,6 и 32,2% соответственно, а также уменьшение вариабельности САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Лечение

индапом сопровождалось регрессом ремоделирования миокарда. Отмечалось достоверное снижение массы миокарда левого желудочка с  $193,26 \pm 9,1$  г до  $173,76 \pm 8,5$  г и индекса массы миокарда левого желудочка с  $125,8 \pm 6,6$  г/м<sup>2</sup> до  $109,9 \pm 4,1$  г/м<sup>2</sup>, толщины задней стенки левого желудочка – на 16,1%, толщины межжелудочковой перегородки – на 10,4%, что свидетельствует о регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка. У 40% больных на фоне лечения индапом наблюдалось исчезновение микроальбуминурии, причем препарат не оказал негативного влияния на углеводный, липидный и электролитный обмен [15].

Полученные результаты согласуются с данными исследования LIVE, в котором индапамид сравнивался с ингибитором АПФ эналаприлом. На фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка уровень АД снизился одинаково ( $25/13$  мм рт.ст.), при этом индапамид снизил индекс массы миокарда левого желудочка в 4,4 раза больше, нежели у больных, леченных эналаприлом [16].

Таким образом, у больных с АГ и сопутствующими нарушениями тиазидоподобные диуретики оказывают антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты.

#### **Применение индапамида у пожилых пациентов: российский опыт**

По данным экспертов ВОЗ, в последние десятилетия в мире наблюдается тенденция к глобальному “постарению” населения. Так, через 15 лет численность людей старше 60 лет превысит 1 миллиард человек, что составит 15% всего населения планеты. Среди лиц старших возрастных групп резко увеличивается распространенность ССЗ и, в первую очередь, АГ. У 30-70% населения в возрасте 65 лет и старше имеет место АГ [17].

Сложность лечения АГ у лиц старших возрастных групп определяется не только ее большей распространенностью, но и особенностью течения, полиморбидностью, частыми побочными эффектами гипотензивной терапии [18]. В связи с этим эффективность и безопасность лечения АГ у пожилых определяется не только адекватным снижением АД, а также эффективной коррекцией сопутствующих модифицируемых факторов риска и протекторным действием антигипертензивных препаратов на органы-мишени. Как было указано выше, антигипертензивная терапия (в первую очередь тиазидные и тиазидоподобные диуретики) у лиц пожилого и старческого возраста предотвращает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность [10].

Согласно данным российских исследователей, индап является эффективным и безопасным препаратом для длительной терапии больных АГ пожилого и старческого возраста. Стаценко М.Е. и соавт. в исследовании с участием 40 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста изучали влияние индапа в суточной

дозе 2,5 мг (70% пациентов получали монотерапию) на динамику параметров суточного мониторирования АД, ЭхоКГ, функционального состояния почек, биохимические показатели и качество жизни. Через 12 месяцев терапии индапом была достигнута стойкая нормализация целевых значений АД. При этом отмечено снижение средне-суточного, средне-дневного и средне-ночного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Не было отмечено у больных АГ негативного влияния длительной терапии индапом на показатели липидного, углеводного, пуринового обмена и уровень калия сыворотки крови. Показано, что терапия индапом в течение 12 месяцев приводит к улучшению упругоэластических свойств магистральных сосудов, достоверно снижает массу миокарда левого желудочка, а также улучшает функциональное состояние почек и качество жизни больных АГ пожилого и старческого возраста [19].

В другом исследовании изучалась эффективность сочетания индапа с атенололом по сравнению с монотерапией атенололом. Комбинация атенолола с индапамидом не только снижала АД на протяжении всех суток, но и нивелировала (“выпрямляла”) кривую суточного профиля АД, ограничивая амплитуду его колебаний между экстремальными значениями. Индапамид не просто способствовал снижению средне-суточного уровня АД, но и “гасил” высокоамплитудные его колебания, губительно сказывающиеся на функциональном состоянии органов-мишеней, в частности почек. Проведенный анализ показал, что на фоне приема индапамида величина суточной протеинурии достоверно уменьшалась, что служит доказательством существования нефропротективного эффекта индапамида [20].

#### **К вопросу о терапевтической эквивалентности дженерика Индапа с оригинальным препаратом**

В опросе в рамках исследования Аргус-2 наиболее важными факторами, препятствующими достижению целевого АД, в 80% случаев врачи назвали экономические причины, то есть ограниченные возможности лечения из-за высокой цены препаратов [11]. Этот фактор сыграл важную роль в появлении многочисленных копий оригинальных лекарств на фармацевтическом рынке России. Чрезмерное количество дженериков, которое достигает десятков и сотен, крайне затрудняет оценку качества конкретного препарата. В настоящее время эксперты предлагают соблюдение некоторых правил для оценки качества дженериков:

- указание на соответствие (или несоответствие) производства препарата положениям GMP (качественная производственная практика).
- наличие сведений о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности воспроизведенного препарата, опубликованных в печати, с указанием

степени отклонения от оригинального лекарственного средства.

- доказательства терапевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату, полученные путем корректных сравнительных исследований.
- опыт использования препарата в России, данные широкомасштабных проектов с годовым и более длительным наблюдением пациентов [21].

Необходимо отметить, что терапевтическая эквивалентность дженерика индапамида — Индапа — в сравнении с обычной и ретардной формой оригинального препарата доказана в многоцентровом российском исследовании. Целью исследования была оценка клинической эквивалентности монотерапии препаратами Индап (индапамид, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) в сравнении с Арифеном и Арифеном ретард (индапамид, Les Laboratoires Servier, France) у больных мягкой и умеренной АГ. В исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $57,8 \pm 9,8$  года (включались пациенты от 38 лет до 81 года). В соответствии с проведенной рандомизацией начали лечение с приема Индапа 32 пациента, с приема Арифона — 16 пациентов и с приема Арифона ретард — также 16 пациентов. Через 3 недели терапии изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как САД, так и ДАД, хотя различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг в сутки приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось на 6-й неделе исследования. В ходе исследования значимого влияния препаратов на ЧСС выявлено не было. На фоне монотерапии Индапом, Арифеном и Арифон ретардом целевые уровни АД достигнуты у 50,0%, 54,5% и 46,7% пациентов, тогда как комбинированная терапия способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8%, 87,5% и 76,7% соответственно. По антигипертензивной эффективности сравниваемые препараты не продемонстрировали достоверных отличий. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами также выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Эффективность проводимой терапии, по оценке исследователей, была довольно высокой.

Результаты исследования позволили авторам заключить, что “назначение в повседневной клинической практике препарата Индап, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид” [22].

### Заключение

Тиазидоподобный диуретик – индапамид – применяется в малых дозах и, в отличие от тиазидов, гораздо меньше влияет на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладает минимальным калий – выводящим действием. Доказано, что он выступает в качестве периферического вазодилатора за счет блокады кальциевых каналов и стимуляции синтеза простагландина  $E_2$ .

### Литература

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Изд-во “Информатик”, Москва. 1999: 4-18.
2. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document// Blood Press 2009;18(6):308-47.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):1-32.
4. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Изд-во “Универсум Паблишинг”, Москва 2005: стр 58-66.
5. What's What. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 4th edition// Experta Medica. Netherlands. 1999, p 200-282.
6. Nagower A. Противогипертензивная терапия у больных сахарным диабетом: опыт применения индапамида// Am. J. Med. 1988; 84 (suppl 1B): 89-91.
7. Leonetti G. Эффективность индапамида при длительном лечении артериальной гипертензии: результаты двухлетнего многоцентрового исследования// Am. J. Cardiol. 1990; 65: 67H-71H.
8. Curb J., Pressel S., Culter J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension// J.A.M.A. 1996; 276: 1886-92.
9. The ALLHAT Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidon// J.A.M.A. 2000;283: 1967-75.
10. Beckett N.S. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older// N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1887-18.
11. Flack J.R., Molyneaux L., Willey K. Regression of microalbuminuria: results of a controlled study, indapamide versus captopril// Cardiovascular Pharmacology 1993;22 Suppl 6: S75-7.
12. Arima H., Chalmers J. et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial// Hypertension 2006 Jun;24(6):1201-8.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.Б. Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6(3): 61-67.
14. Булкина О.С., Добровольский А.Б., Бритарева В.В. и др. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью// Российский кардиологический журнал 1999; 1: 5-15.
15. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спиropoulos Н.А. Клиническая эффективность индапа у пациентов с гипертонической болезнью// Южно-Российский медицинский журнал. 2003; №4: 40-47.
16. Gosse P., Sheridan D., Zannad F. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR versus enalapril: the LIVE study// Hypertension. 2004; 18: 1465-75.
17. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2 (3): 17-21.
18. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста старше 60 лет// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (2): 95-101.
19. Стаценко М.Е., Шербакова Т.Г., Осипова А.О. Эффективность и безопасность терапии индапом больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией// Российский кардиологический журнал. 2009; № 4 (78): 49-54.
20. Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И. и др. Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста// Российский кардиологический журнал. 1999; 5: 31-39.
21. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть?// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 4:
22. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование// Российский кардиологический журнал. 2006; 2: 73-77.

### Abstract

*Starting from the 1960s, thiazide diuretics have been widely used for arterial hypertension management. In prospective studies, their role in reducing the risk of cardiovascular events was demonstrated.*

*A thiazide-like diuretic indapamide is used in low doses, and, in contrast to thiazide diuretics, affects NaCl reabsorption to a lesser extent; therefore, it is linked to minimal  $Ka$  excretion. Indapamide acts as a peripheral vasodilator due to calcium channel blockade and increased synthesis of  $PgE_2$ .*

*Several Russian studies demonstrated that Indap has good antihypertensive, cardio- and nephroprotective effectiveness, and is metabolically neutral.*

*In a comparative trial, Indap was biologically and therapeutically equivalent to both forms of the original medication. This agent could be used as monotherapy, or in combination with medications of other classes.*

**Key words:** Arterial hypertension, indapamide, effectiveness, mechanism of action.

Поступила 30/07-2010

## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2010 ГОДУ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Барт Б.Я., Макаров О.В., Рунихина Н.К., Волкова Е.В., Попова Л.В., Андросова Ю.М., Ткачева О.Н.</i> Гипертензивные состояния у беременных (социальные и медицинские аспекты) .....	№ 3 (26–33)
<i>Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А.</i> Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом .....	№ 4 (24–28)
<i>Волов Н.А., Кузьменко О.С.</i> Взаимосвязь нарушений ритма сердца и показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных постинфарктным кардиосклерозом и митральной недостаточностью .....	№ 2 (5–9)
<i>Гончаров А.П., Волов Н.А., Шайдюк О.Ю.</i> Синдром обструктивного апноэ во сне у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса .....	№ 1 (18–23)
<i>Домарацкий В.А., Автандилов А.Г.</i> Состояние сосудистой реактивности и вегетативное обеспечение физических нагрузок у курящих подростков .....	№ 2 (25–28)
<i>Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.</i> Объёмный кровоток в магистральных артериях при различных уровнях артериального давления у больных артериальной гипертензией пожилого возраста .....	№ 6 (11–15)
<i>Зелынь-Абрамов Е.М., Радзевич А.Э.</i> Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: клинико-инструментальные предикторы .....	№ 2 (10–13)
<i>Иванов А.П., Эльгардт И.А., Аня О.К., Дедов Д.В.</i> Риск развития фибрилляции предсердий у амбулаторных больных с кардиостимуляторами, имплантированными в связи с атриовентрикулярными блокадами .....	№ 6 (16–18)
<i>Исакова Е.Ю., Рагозин О.Н.</i> Сопряженность поздних потенциалов желудочков с нарушениями ритма у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией .....	№ 2 (14–17)
<i>Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Кадиева И.А., Муталипов Х.М.</i> Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в контроле эффективности лечения пациентов в постинфарктном периоде .....	№ 6 (23–27)
<i>Кочмашева В.В., Беликов Е.С., Дергунова М.А.</i> Морфологическая картина констриктивного перикардита .....	№ 1 (30–34)
<i>Кровякова Т.В., Лебедев П.А.</i> Факторы коронарного атеросклероза у больных со стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом .....	№ 3 (12–15)
<i>Ларина В.Н., Барт Б.Я., Балабанова Э.Л.</i> Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью .....	№ 3 (34–40)
<i>Лебедева А.Ю., Давтян С.А., Клыков Л.Л., Кудинова М.А., Крылов В.В.</i> Частота коронарных событий в течение года наблюдения у больных инфарктом миокарда с успешным тромболлизом после проведения отсроченных чрескожных коронарных вмешательств .....	№ 5 (16–22)
<i>Люсов В.А., Молчанов С.Н., Гаева Д.Б., Лукашев А.М.</i> Аффективные расстройства у больных с диастолической хронической сердечной недостаточностью .....	№ 3 (41–45)
<i>Медведев И.Н., Даниленко О.А.</i> Комплексная коррекция сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза .....	№ 4 (15–18)
<i>Милюткина О.В., Чичерина Е.Н.</i> Возрастные особенности состояния общих сонных артерий у больных с изолированным течением артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких и их сочетанием .....	№ 3 (16–18)
<i>Молчанова Н.Н., Загребтдинов И.А., Терегулова А.М., Мингазитдинова Л.Н., Муталова Э.Г., Новикова Л.Б.</i> Ремоделирование периферических артерий как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении .....	№ 1 (13–17)
<i>Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В., Литвиненко В.А., Шабров А.В.</i> Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование) .....	№ 1 (5–12)
<i>Пронина Е.Н., Тарасов Н.А.</i> Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность? .....	№ 2 (22–24)
<i>Рагино Ю.И., Кацтанова Е.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Полонская Я.В., Иванова М.В.</i> Связь остеокальцина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий .....	№ 4 (20–23)
<i>Рудакова Л.Е., Рахматуллов Ф.К., Бондаренко Л.А., Фаткабраров М.Ф., Фаткабрарова А.М.</i> Результаты ретроспективного анализа случаев разрыва сердца в остром периоде инфаркта миокарда .....	№ 4 (10–14)
<i>Семакина С.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.</i> Стойкое смещение сегмента ST у больных инфарктом миокарда и ее значение для прогнозирования краткосрочных постгоспитальных исходов заболевания .....	№ 3 (4–11)
<i>Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В.</i> 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) .....	№ 5 (23–29)
<i>Снигур Е.Л., Стаценко М.Е., Волчанский Е.И., Жидких А.Н.</i> Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления и артериального тонуса у молодых людей с высоким нормальным артериальным давлением .....	№ 6 (8–10)
<i>Стрелева А.В., Шадыева Х.Н., Лазарева Н.Б., Самылина И.А., Вахрамеева И.В., Садыков В.М., Маматкулов Х.М., Яковлев А.О., Зувев С.С.</i> Токсическая кардиопатия и миокардиты пепиломикозной и иной этиологии у детей .....	№ 3 (46–52)
<i>Сулак А.Б., Алексеева Е.И., Дворяковский И.В.</i> Характеристика поражения миокарда у детей с ювенильными артрититами по данным эхокардиографии .....	№ 1 (24–29)
<i>Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Байкова О.А., Ошиноква А.А.</i> Характер изменений почек и их функциональное состояние у больных с первичной артериальной гипертензией в различных возрастных группах .....	№ 5 (5–15)

Тувев А.В., Китаева Е.А., Хлынова О.В.  
Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями . . . . . № 6 (4–7)  
Федулаев Ю.Н., Федосеева О.С., Хайретдинова Г.А., Рейнер О.В.  
Тахизависимая дисперсия интервала QT и нарушения внутрижелудочковой проводимости: клинико-инструментальные параллели . . . . . № 6 (19–22)  
Хабибулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф.  
Ремоделирование левых камер сердца у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови . . . . . № 3 (19–25)  
Хайретдинова Г.А., Федулаев Ю.Н., Андреева О.Н., Арьков В.В.  
Динамическая оценка электрокардиографических показателей на фоне электростимуляции мышц у спортсменов . . . . . № 5 (30–34)  
Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В., Евсина М.Г., Смоленская О.Г.  
Особенности вариабельности сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования ЭКГ . . . . . № 2 (18–21)  
Чужаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Пухальский А.Л., Соловьева М.В.  
Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда . . . . . № 4 (5–9)

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодарева Ю.А.  
Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности . . . . . №4 (40–43)  
Адашева Т.В., Задионченко В.С., Федорова И.В., Терехова Т.М., Ли В.В.  
Органопротективные эффекты нифедипина GITS у больных артериальной гипертензией . . . . . № 2 (67–73)  
Аникин В.В., Михайленко А.А., Майоров Р.В.  
Иммунокорректирующая терапия как способ повышения эффективности нитратов в лечении стенокардии . . . . . № 5 (73–76)  
Астахова З.Т., Канукова Ф.У., Раппопорт А.В., Таутиева И.Ж., Кулова Ж.А., Дзукеева З.З., Айдарова В.А.  
Комбинированная терапия артериальной гипертензии: в фокусе – фиксированная комбинация блокатора ангиотензиновых рецепторов и диуретика . . . . . № 5 (68–72)  
Астахова З.Т., Заглова Д.С.  
Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла в комплексной терапии ХСН на фоне ДКМП . . . . . № 2 (74–77)  
Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С.  
Сравнительная эффективность антигипертензивных препаратов первой линии в монотерапии у больных эссенциальной гипертензией, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови . . . . . № 3 (58–63)  
Барриос В. и соавт.  
Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. Исследование ELYPSE . . . . . № 4 (72–77)  
Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Железных Е.А., Данилоторская Ю.А., Чекнёва И.С., Азизова О.А., Асейчев А.В., Швачко А.Г.  
Сравнительная оценка влияния периндоприла, телмисартана и их комбинаций на клинико-функциональные параметры и оксидативный стресс у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа . . . . . № 2 (52–58)  
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 . . . . . № 5 (77–82)  
Ву Д.-Р. и соавт.  
Антипролиферативная эффективность и механизм действия Лерканидипина (экспериментальное исследование) . . . . . № 5 (41–51)  
Джанания П.Х., Маркелова И.В., Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Назаренко В.А., Николенко С.А.  
Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и ателолола у больных гипертрофической кардиомиопатией . . . . . № 1 (59–64)  
Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В.  
Трудности дифференциальной диагностики стенокардии Принцметала . . . . . № 5 (64–67)  
Искендеров Б.Г., Гриднева Е.В., Сисина О.Н., Бурмистрова Л.Ф., Саушкина С.В.  
Сравнительная оценка эффективности комбинаций диуретика с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией . . . . . № 6 (34–39)  
Ишмурзин Г.П., Подольская А.А., Бондарев А.В.  
Тромболитическая терапия у больных инфарктом миокарда . . . . . № 6 (56–60)  
Касумова Ф.З.  
Бета-адреноблокаторы при длительной монотерапии у больных с артериальной гипертензией: влияние на качество жизни и приверженность к лечению . . . . . № 5 (52–56)  
Медведев И.Н., Скорятин И.А.  
Динамика активности тромболитического гемостаза у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне симвастатина . . . . . № 1 (54–58)  
Медведев И.Н., Даниленко О.А.  
Эффективность коррекции активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, комплексом препаратов . . . . . № 3 (64–67)  
Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Тарасов А.В., Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Волкова Э.Г., Ильиных Д.Л.  
Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка . . . . . № 4 (55–71)  
Рабочая Группа исследования IONA  
Эффективность нитроглицерина при стенокардии: результаты анализа данных в отдельных подгруппах пациентов . . . . . № 4 (44–48)  
Рафальский В.В., Лосенкова С.О., Крикова А.В., Максименкова К.И., Багликов А.Н.  
Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту “растворение” . . . . . № 6 (51–55)

*Ромито Р. и соавт.*

Сравнительные эффекты лерканидипина, фелодипина и нифедипина ГИТС на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: исследование Lercanidipine in Adults (LEAD) ..... № 6 (45–50)

*Сизова Ж.М.*

Возможности применения убихинона в лечении артериальной гипертензии ..... № 4 (49–54)

*Симоненко В.Б., Голиков А.П., Спасский А.А.*

Влияние метаболической терапии на коронарный кровоток у больных острым инфарктом миокарда ..... № 5 (91–97)

*Смит Р.Д. и соавт.*

Протективное действие блокады рецепторов к ангиотензину II в отношении ремоделирования резистивных сосудов при приеме олесартана медоксомила ..... № 5 (83–90)

*Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Г.П.*

Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса ..... № 2 (45–51)

*Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е.*

Новые возможности Мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом ..... № 6 (28–33)

*Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В.*

Применение препарата кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом ..... № 4 (35–39)

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

Перспективы цитопротективной терапии у больных с хроническим легочным сердцем ..... № 5 (57–63)

*Сыров А.В., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.*

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST ..... № 2 (59–66)

*Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Секерко С.А., Соловьева К.В.*

Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности телмисартана и эналаприла в лечении ..... № 1 (47–53)

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

Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений у пациентов с артериальной гипертензией ..... № 5 (35–40)

*Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.*

Особенности качества жизни и психологические характеристики больных пожилого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и пути коррекции последних ..... № 3 (53–57)

*Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М.*

Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии ..... № 6 (40–44)

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М., Мамедова Л.Э.*

ЭКГ высокого разрешения: от действительного к возможному ..... № 2 (29–34)

*Люсов В.А., Кокорин И.А., Кокорин В.А., Волов Н.А., Гончаров А.П.*

Кардиоверсии дефибрилляторами с би- и монофазной формами разрядов у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий ..... № 1 (42–46)

*Малева Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В.*

Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста ..... № 1 (35–41)

*Медведев И.Н., Савченко А.П.*

Коррекция тромбоцитарной активности у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением с помощью регулярных физических тренировок ..... № 2 (35–40)

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

*Афанасьева Г.Н., Панова Т.Н., Дедов А.В.*

Артериальная гипертензия и ее осложнения в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в г. Астрахани за период 1983–2005 гг. .... № 1 (70–72)

*Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Семаева Е.В., Полонская Я.В., Иванова М.В.*

Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири ..... № 1 (65–69)

*Магомедов О.М., Магомедова П.О., Магомедов Г.М.*

Кардиоваскулярные осложнения при лечении рака молочной железы ..... № 1 (73–76)

*Смирнова Е.А.*

Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области ..... № 2 (78–83)

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТ

*Ямри Ю. и соавт.*

Таурин в норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований ..... № 6 (64–75)

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

*Ахметзянова Э.Х., Гайнитдинова В.В., Габдрахимова З.Г., Гареева Г.И.*

Легочная артериальная гипертензия и заболевания печени ..... № 6 (61–63)

*Джананшия П.Х., Николенко С.А., Назаренко В.А., Осмиева Л.И., Куницкий Ю.Б., Крылова Н.С., Авдеева Е. В.*

Случай гипертрофической кардиомиопатии у пожилой женщины, осложнившийся бивентрикулярной сердечной недостаточностью и тромбоэмболией легочной артерии ..... № 2 (41–45)

**КАРДИОХИРУРГИЯ**

- Баяндин Н.Л., Вищипанов А.С., Ху Чан Фу*  
 Отдаленные результаты множественного аутоартериального шунтирования . . . . . № 3 (68–73)  
*Баяндин Н.Л., Васильев К.Н., Гендлин Г.Е.*  
 Факторы, определяющие прогноз аортокоронарного шунтирования у больных ранней постинфарктной стенокардией . . № 4 (29–34)

**ПРОБЛЕМЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ**

- Епифанов В.Г., Долгих В.Т.*  
 Сравнительное изучение эффективности оказания неотложной помощи при приступах фибрилляции предсердий больным артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на догоспитальном этапе . . . . . № 3 (74–77)  
*Зиганшин М.М., Катунин А.Н.*  
 Внедрение догоспитального тромболитика на станции скорой медпомощи г. Уфы . . . . . № 3 (78–79)  
*Шихова Ю.А., Черных Е.А.*  
 Опыт применения системной тромболитической терапии на догоспитальном этапе в г. Старый Оскол Белгородской области . . . . . № 4 (78–82)

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

- Бубнова М.Г.*  
 Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца . . . . . № 4 (115–121)  
*Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И.*  
 Адипокины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний . . . . . № 6 (88–93)  
*Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В.*  
 Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза . . . . . № 2 (84–91)  
*Драпкина О.М., Козлова Е.И.*  
 Новые способы оптимизации противоишемической терапии . . . . . № 1 (82–84)  
*Заннад Ф, Фэй Р.*  
 Антигипертензивная эффективность олесартана в сравнении с другими антагонистами рецепторов ангиотензина II: обзор рандомизированных клинических исследований . . . . . № 4 (106–114)  
*Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Мусина Н.П.*  
 Азбука кардиолога начинается с аспирина . . . . . № 1 (85–87)  
*Камп О. и соавт.*  
 Гемодинамические эффекты и клиническое значение комбинированной β-блокады и высвобождения оксида азота . . . № 4 (93–105)  
*Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гицбург А.Л.*  
 Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза . . . . . № 2 (92–96)  
*Люсов В.А., Волков Н.А., Лебедева А.Ю., Беневская М.А., Кудинова М.А.*  
 Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда . . . . . № 1 (77–81)  
*Мамедов М.Н.*  
 Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. . . . . № 6 (107–111)  
*Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.*  
 Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией . . . . . № 4 (83–92)  
*Мишель Бурнер, Менно Пруйджим, Грегори Вюрцнер*  
 Лечение эссенциальной гипертензии антагонистами кальция: место лерканидипина . . . . . № 2 (97–103)  
*Мрочек А.Г., Губарь Е.Н.*  
 Эффективность аллапинина у больных ИБС с различными нарушениями ритма . . . . . № 5 (116–121)  
*Недогода С.В.*  
 Аспирин как “золотой” стандарт профилактики сердечно-сосудистых осложнений . . . . . № 3 (86–89)  
*Погосова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М.*  
 Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы . . . . . № 5 (98–102)  
*Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г.*  
 Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST . № 5 (103–115)  
*Трапезникова Б.В., Ильина Э.А., Ушаков В.Ф.*  
 Безопасность кардиоселективных бета-адреноблокаторов для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких . . . . . № 3 (80–85)  
*Феррарио К.*  
 Влияние блокады ангиотензиновых рецепторов на функцию эндотелия: фокус на олесартан медоксомил. . . . . № 6 (94–106)  
*Шогонов З.С., Ахмедилова К.А., Табакоева Д.А., Азирова М.М., Калинина Е.В., Хитров А.Н., Черепихина Н.Е., Сучков С.В., Потешкина Н.Г.*  
 Особенности иммунопатогенеза и хронизации миокардита как фундамент для разработки клинического протокола иммуногенодиагностики и иммуногеномониторинга . . . . . № 6 (76–87)

**ЛЕКЦИИ**

- Гуревич М.А.*  
 Роль статинов (на примере симвастатина) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний . . . . . № 2 (104–105)  
*Гуревич М.А., Архипова Л.В.*  
 Особенности течения и фармакотерапии ИБС у пожилых . . . . . № 1 (88–91)

**ЮБИЛЕЙ**

- Разумова Екатерина Титовна . . . . . № 3 (90)

**ИНФОРМАЦИЯ**

- План мероприятий ВНОК на 2010 год . . . . . № 1 (95)  
 Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010г, г. Москва  
 (Информационное письмо) . . . . . № 1 (92–94), № 2 (107–109), № 3 (91–93)  
 К сведению авторов . . . . . № 3 (94–95)

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении рукописей (статей) для печати Редакция “Российского кардиологического журнала” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (ов); полное название учреждения; город. **Обязательно указываются: место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов. В случае, если статья входит в автореферат, и нужно ускорить ее публикацию, требуется предоставить официальное письмо с датой защиты научной работы.**

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5—6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

3. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word, 12 pt) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми Авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи по электронной почте: [cardio03@list.ru](mailto:cardio03@list.ru) или на CD или дискете 3,5.

4. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

5. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена Автором (ами): цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

6. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

7. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

8. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 — 12 источников, обзор — не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

9. В библиографическом описании приводятся фамилии только трех авторов, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна Автору (ам) за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

11. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры Автору (ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять

## Уважаемые читатели!

Кроме подписки на журналы через ОАО АГЕНТСТВО «РОСПЕЧАТЬ» (подписные индексы **КВТиП**: 81197 - индивидуальные подписчики, 20847 - предприятия и организации; **РКЖ**: 79210 - индивидуальные подписчики, 81196 - предприятия и организации; **зарубежная подписка**: **КВТиП**: 20435 - индивидуальные подписчики, 20849 - предприятия и организации; **РКЖ**: 20436 - индивидуальные подписчики, 20437 - предприятия и организации) и объединенный каталог «ПРЕССА РОССИИ» (подписные индексы **КВТиП**: 42434 - индивидуальные подписчики, 42524 - предприятия и организации; **РКЖ**: 42432 - индивидуальные подписчики, 42433 - предприятия и организации), Вы можете оформить годовую подписку на 2011 год через **издательство журналов\***.

### Подписка через издательство для индивидуальных подписчиков:

Вид подписки	Количество номеров в год	Стоимость 1 номера	Годовая подписка на 2011 г.
Кардиоваскулярная терапия и профилактика (КВТиП)	8	140	1120
Российский кардиологический журнал (РКЖ)	6	105	630
КВТиП+РКЖ	14	—	1500

\*Стоимость только по России (цены включают НДС)

Подписная кампания по данному предложению проводится до 28 февраля 2011 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_  
(подпись плательщика)

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_  
(подпись плательщика)

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

**Анкета читателя**  
 Адрес доставки \_\_\_\_\_  
 Адрес (подробно) \_\_\_\_\_  
 Фамилия \_\_\_\_\_  
 Имя \_\_\_\_\_  
 Отчество \_\_\_\_\_  
 Почтовый индекс \_\_\_\_\_  
 Контактный тел. \_\_\_\_\_  
 с кодом города \_\_\_\_\_  
 Вид подписки \_\_\_\_\_



## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

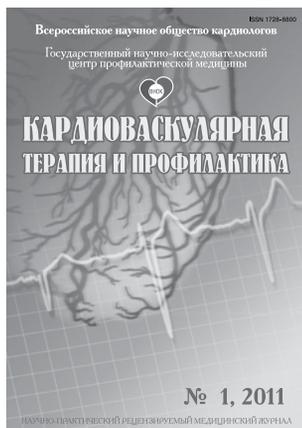
Главный редактор — Люсов В.А.

Периодичность — 6 раз в год

[www.medi.ru/card](http://www.medi.ru/card)

Оригинальные и экспериментальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая информация для практических врачей.

**Юбилейный год - 15 лет журналу!**



## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

Главный редактор — Оганов Р.Г.

Периодичность — 8 раз в год

[www.scardio.ru/journals](http://www.scardio.ru/journals)

Вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения, лекции кардиологов, оригинальные статьи, научные дискуссии, клинические обзоры и обзоры литературы, рекомендации ВНОК и другая информация для врачей.

**Юбилейный год - 10 лет журналу!**

### ПОДПИСКА на 2011 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить годовую подписку на 2011 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполните анкету читателя.
2. Заполните квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатите в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя вышлите нам любым из 3-х способов:
  - по почте — 115478, г.Москва, а/я 509;
  - по электронной почте — [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru);
  - по факсу — (495) 324-2234

По вопросам подписки

Обращайтесь в издательство  
по тел.: (495) 324-2234; 323-5388  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

Извещение

Кассир

Квитанция  
Кассир



Форма № ПД-4

**ООО «Силицея-Полиграф»**

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»  
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 3010181040000000225  
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

**ООО «Силицея-Полиграф»**

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»  
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 3010181040000000225  
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

---

статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

14. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором (ами).

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

16. Автор (ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

17. Автор (ы), направляя статью в редакцию, соглашается с тем, что к редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

18. Редакция и издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

19. Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответст-

венности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

20. За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

21. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.

22. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

23. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Редакция высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. В случае наличия нескольких Авторов рукописи, высылается не более трех экземпляров. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым с индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru).

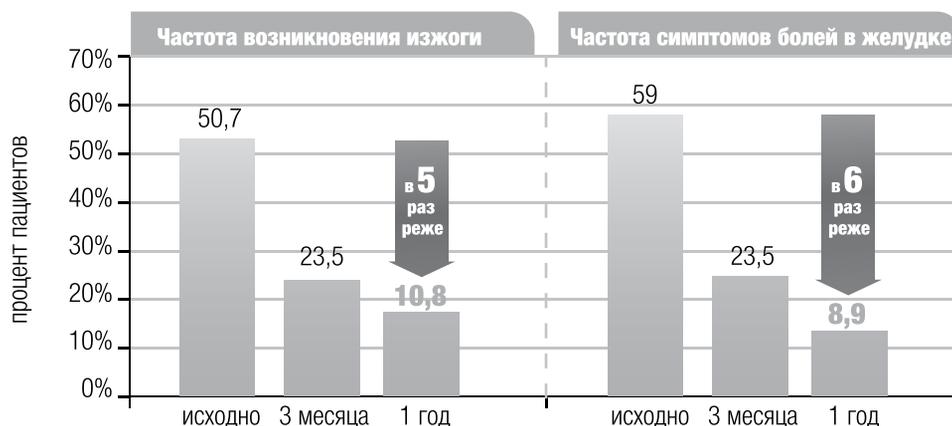
Статьи с дисками следует направлять **по адресу редакции:** 111539, Москва, Вишняковская ул., 23, ГКБ № 15 главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, Редакция “Российского кардиологического журнала” ответственному секретарю Таратухину Евгению Олеговичу, e-mail: [cardio03@list.ru](mailto:cardio03@list.ru), тел: (495) 918—72—84

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

**Надеемся на продолжение сотрудничества!**


**ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ**

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
<b>Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио)</b>  	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	<b>При длительной терапии:</b> <b>на 72%</b> достоверно снижает количество жалоб на изжогу, <b>на 81%</b> уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения <sup>1</sup>
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск язвеногенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть <b>в 40 раз</b> больше <sup>2</sup> Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы <sup>3</sup>
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска <sup>4</sup>


**АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК<sup>1</sup>**


<sup>1</sup> 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. <sup>2</sup> Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. <sup>3</sup> Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. <sup>4</sup> Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.