

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru
WWW-страница:
www.scardio.ru/journals

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция – 2010 г.)
Начиная с 2007г 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

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силицея-Полиграф”

Адрес издательства:

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

**Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 2`2011

Основан в 2002 г.

Том 10

2`2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

И.Е. Чазова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Ю.А. Васюк (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задионченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая

Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Логачева И.В., Гуничева Е.А.

Длительная терапия индапамидом ретард у подростков с артериальной гипертензией I степени

Поселюгина О.Б., Нилова С.А., Волков В.С., Аль Гальбан Нахед

О клинико-функциональных проявлениях гипervолемии у больных артериальной гипертонией

Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я.

Психосоциальный подход: качество жизни молодых людей с повышением артериального давления

Хабидулина М.М.

Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертензией в менопаузе

Бурсиков А.В., Валиулина Е.Ш., Бирцева Л.Н.

Эргометрические принципы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии

Давидович И.М., Афонасков О.В., Поротикова Е.В.

Ауторегуляция сосудистого тонуса у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью: влияние антигипертензивной терапии

Евсевьева М.Е., Никулина Г.П., Сергеева О.В., Батурина М.В., Ростовцева М.В., Найманова З.Н., Подушинский А.Ю.

О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста

Острый коронарный синдром

Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., Сироткина О.В., Добровольский А.Б.

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 2

Инфаркт миокарда

Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Каретникова В.Н., Бернс С.А., Кашталов В.В., Барбараш Л.С.

Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда

Шукуров Р.Т., Курбанов Р.Д.

Антиишемическая и антиаритмическая эффективность длительного применения бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда

Content

Editorial

4 Society of Cardiology of the Russian Federation, National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardio-somatic Rehabilitation and Secondary Prevention
Expert Consensus on Statin Therapy Optimization in Clinical Practice

Original articles

Arterial hypertension

6 Logacheva I.V., Gunicheva E.A.
Long-term indapamide retard therapy in adolescents with Stage I arterial hypertension

13 Poselyugina O.B., Nilova S.A., Volkov V.S., Al Galban Hakhed
Clinical and functional manifestations of hypervolemia in patients with arterial hypertension

18 Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya.
Psychosocial approach: quality of life in young people with elevated blood pressure

24 Khabibulina M.M.
Left ventricular structure and geometry, peripheral artery endothelium-dependent vasodilatation, antihypertensive effect of ACE inhibitors, and hormone replacement therapy in premenopausal women with arterial hypertension

29 Bursikov A.V., Valiulina E.Sh., Birtseva L.N.
Ergometric principles of cardiovascular function assessment in arterial hypertension

35 Davidovich I.M., Afonaskov O.V., Porotikova E.V.
Vascular tone auto-regulation in young men with arterial hypertension: antihypertensive therapy effects

41 Evseyeva M.E., Nikulina G.P., Sergeeva O.V., Baturina M.V., Rostovtseva M.V., Naymanova Z.N., Podushinskiy A.Yu.
Correlation between some cardiovascular risk factors and blood pressure dysregulation in young people

Acute coronary syndrome

47 Frolova N.S., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.M., Sirotkina O.V., Dobrovolskiy A.B.
Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 2

Myocardial infarction

53 Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Karetnikova V.N., Berns S.A., Kashtalov V.V., Barbarash L.S.
Pro-inflammatory cytokines and depression in myocardial infarction

60 Shukurov R.T., Kurbanov R.D.
Anti-ischemic and antiarrhythmic effectiveness of long-term bisoprolol therapy in patients with myocardial infarction

- Хроническая сердечная недостаточность**
Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М.
 Оценка эффективности терапии с применением ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса
- Терещенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А., Гнидкина Н.А., Голубев А.В.*
 Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью
- Метаболический синдром**
Невзорова В.А., Настрадаин О.В., Помоголова О.Г., Потапова Е.С.
 Диагностическая оценка функциональной активности сосудистого эндотелия при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца
- Разное**
Гайдукова И.З., Поддубный Д.А., Ребров А.П.
 Вариабельность сердечного ритма у больных псориазическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска
- Косачева Н.Б., Туев А.В., Агафонов А.В., Мухамадеев И.С.*
 Артериальное давление при атеросклеротическом поражении брахицефальных артерий до и после оперативного лечения
- Мнение по проблеме**
Сычев Д.А., Муслимова О.В.
 Органопротективные эффекты хинаприла: фармакогенетические аспекты
- Рафальский В.В., Багликов А.Н.*
 COMPLIANCE — определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты
- Клинические исследования**
Константинов В.О. от коллектива исследователей
 Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования “TREAT TO GOAL”)
- Обзоры**
Бакрис Г.Л. и соавт.
 Роль оксида азота в улучшении функции эндотелия и сердечно-сосудистого здоровья: фокус на небиволол
- Жукова Н.С., Староверов И.И.*
 Возможности использования стволовых клеток для лечения больных ишемической болезнью сердца. Часть I
- Информация**
 Информационное письмо
 Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва
- Информационное письмо
 Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием
 14-15 сентября 2011г, г. Нальчик
- Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”
- Chronic heart failure**
Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M.
 Ivabradine therapy effectiveness in patients with chronic heart failure, Functional Class III
- Tereshchenko S.N., Kositsyna I.V., Dzhaiani N.A., Gnidkina N.A., Golubev A.V.*
 Clinico-demographic characteristics of the patients with decompensated chronic heart failure
- Metabolic Syndrome**
Nevzorova V.A., Nastradin O.V., Pomogalova O.G., Potapova E.S.
 Diagnostic assessment of endothelial function in metabolic syndrome and coronary heart disease
- Miscellaneous**
Gaydukova I.Z., Poddubnyi D.A., Rebrov A.P.
 Heart rate variability in patients with psoriatic arthritis: associations with systemic inflammation and traditional cardiovascular risk factors
- Kosacheva N.B., Tuev A.V., Agafonov A.V., Mukhamadeev I.S.*
 Blood pressure in patients with brachiocephalic atherosclerosis before and after the intervention
- Opinion upon problem**
Sychev D.A., Muslimova O.V.
 Organo-protective effects of quinapril: pharmacogenetic aspects
- Rafalskiy V.V., Baglikov A.N.*
 Compliance as the major effectiveness determinant in preventive acetylsalicylic acid therapy
- Clinical trials**
Konstantinov V.O., on behalf of the Study Work Group
 Potential and methods of target cholesterol level achievement in daily clinical practice: results of the Russian multi-centre observational study “TREAT TO GOAL”
- Reviews**
Bakris G.L. et al.
 The role of nitric oxide in improving endothelial function and cardiovascular health: focus on nebivolol
- Zhukova N.S., Staroverov I.I.*
 Stem cells in the treatment of patients with coronary heart disease. Part I
- Information**
 Information Letter
 Russian National Cardiology Congress, October 11-13th 2011, Moscow
- Information Letter
 Caucasus Cardiologists’ Congress with international participation
 September 14-15th 2011, Nalchik
- Authorised materials: rules for publishing in “Cardiovascular Therapy and Prevention” journal

Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике*

Society of Cardiology of the Russian Federation, National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardio-somatic Rehabilitation and Secondary Prevention Expert Consensus on Statin Therapy Optimization in Clinical Practice

Несмотря на наметившиеся в последние годы положительные тенденции, сердечно-сосудистые заболевания остаются причиной смертности населения номер один в Российской Федерации.

До 85 % всех сердечно-сосудистых смертей приходится на различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания, в то время как существующие подходы в первичной и вторичной профилактике позволяют значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Результаты рандомизированных, клинических исследований и мета-анализов с ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (статинами) показали, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы крови на 30-40 % от исходного значения снижает риск развития сердечно-сосудистых событий более чем на 1/3. Существующие сегодня в арсенале врачей статины (ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) хорошо изучены на различных популяциях пациентов. Доказательная база каждого из применяющихся препаратов показала его эффективность, хорошую переносимость и безопасность у разных пациентов. Вместе с тем, целевых значений ХС ЛНП в соответствии с российскими и международными рекомендациями больные ИБС достигают только в 10-30 % случаев (L-TAP-II, DYSIS 2009). Это связано с низким процентом назначения статинов у больных высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и ИБС, плохой приверженности терапии, “курсовым” лечением статинами 1 и 2 генерации в начальных дозах (МСС-2006; Российские исследования ПОРА-2008 и ПЕРСПЕКТИВА-2010). Кроме того, практикующие врачи предпочитают не титровать однажды назначенную дозу статина.

В этой связи представляется актуальным оптимизация терапии статинами, что позволит врачам в повседневной клинической практике уже на старте назначать оптимальную, более эффективную дозу статина и добиться целевых значений ХС ЛНП

у большинства пациентов. В конечном итоге, рациональное назначение оптимальных стартовых доз статинов будет способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также повышению продолжительности жизни.

Одним из самых популярных и наиболее часто назначаемых в мире статинов, имеющих большую доказательную базу, является аторвастатин. Аторвастатин может быть назначен в любой стартовой дозе от 10 до 80 мг/сут в зависимости от степени риска и уровня ХС ЛНП. Высокая клиническая эффективность оригинального аторвастатина — Липримара® по снижению неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов представлена в более чем 400 клинических исследованиях с участием > 80 тыс. пациентов с различными нозологиями: острый коронарный синдром (MIRACLE — Schwartz G, 2001, PROVE-IT — Cannon CP, 2004), ИБС (ALLIANCE — Kore MJ, 2004, AVERT — Pitt B, 1999, GREACE — Athyros VG, 2004, IDEAL — Pedersen TR, 2005, TNT — LaRosa DC, 2005) мозговой инсульт и транзиторная ишемическая атака (SPARCL — Amarenco P, 2006, CARDS — Hitman, 2007, TNT — Waters A, 2006), сахарный диабет (CARDS — 2004, 4D — Wanner, 2005), хронические заболевания почек (4D — Wanner, 2005, TNT — Shepherd J, 2008, CARDS — Hitman 2006, ALLIANCE — Koren MJ, 2009); артериальная гипертензия с факторами риска (ASCOT-LLA — Sever PS, 2003). Установлено, что аторвастатин может быть применен с успехом у самых разных контингентов больных: пожилых больных (SAGE — Deedwania P, 2007, CARDS — Nail 2006, TNT — Wenger, 2006, ALLIANCE — Koren MJ, 2000); женщин (BELLES — Raggi P, 2005; BONES — Bone HG, 2007), детей 10-17 лет (Pediatric study — McCrindle, 2003), с наследственной гиперлипидемией (ASAP — Smilde TJ, 2001), с периферическим атеросклерозом (TREADMILL — Mohler ER, 2003), с ИБС после оперативного вмешательства (ARMYDA-ACS — Patti G, 2007, 3 — Patti G, 2003, RECAPTURE — Sciascio G, 2009). Следует подчеркнуть, что все перечисленные клинические исследо-

вания были проведены с использованием оригинального аторвастатина — Липримара®, а выявленное в ходе данных исследований снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности при терапии Липримаром® можно объяснить не только его выраженным гиполипидемическим действием, но и разнообразными плеiotропными эффектами. Убедительные данные по безопасности и переносимости Липримара® во всем диапазоне доз (10–80 мг/сут) получены в клинических исследованиях и обобщены в двух мета-анализах (Newman С., 2003, 2006).

Для наиболее эффективного применения статинов в клинической практике необходим конкретный алгоритм действия. Существующие доказательная база и опыт многолетнего клинического применения аторвастатина позволяют дифференцированно рекомендовать различным группам пациентов определенные стартовые дозы аторвастатина:

1) Пациентам высокого и очень высокого ССР

1а) с осложненными формами ИБС: острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ); ишемическим мозговым инсультом, транзиторной ишемической атакой; семейной гиперхолестеринемией с клиническими проявлениями атеросклероза; после реконструктивных операций на сердце и сосудах^{1,2} — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 80 мг/сут на максимально длительный срок.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП “чем ниже, тем лучше” до целевого значения < 2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной популяции пациентов.

¹при подготовке к операциям реваскуляризации миокарда — рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства (ангиопластики) — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA-ACS);

²при подготовке к операциям, в т.ч. вне сердечно-сосудистой системы, пациентов высокого риска — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 20–80 мг/сут периоперационно (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде (ESC Guidelines, 2009).

1б) с неосложненными стабильными формами ИБС, а также ее эквивалентами (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, каротидный атеросклероз) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 40 мг/сут на максимально длительный срок, что позволяет до 50 % снизить уровень ХС ЛНП и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При хорошей переносимости и недостижении целевых значений ХС ЛНП

(> 2,0 ммоль/л) доза аторвастатина может быть увеличена до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП до целевого уровня <2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной популяции пациентов.

2. Пациентам без ИБС, но с высоким ССР (SCORE > 5 %), с одним, но выраженным фактором риска; с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 20 мг/сут на максимально длительный срок.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП до целевого значения <2,5 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Для лиц с артериальной гипертонией без ИБС и умеренным ССР (SCORE 1–4 %) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 10 мг/сут (последующая титрация дозы согласно уровню ХС ЛНП).

Стратегия снижения ХС ЛНП до целевого уровня <3,0 ммоль/л (прием аторвастатина не менее 5 лет).

Цель терапии — первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений

4. Пациентам с гиперхолестеринемией (тип IIa), комбинированной гиперлипидемией (тип IIb), дисбеталипопротеинемией (тип III), семейной эндогенной гипертриглицеридемией (тип IV) — рекомендуется рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 10–80 мг/сут в монотерапии или комбинациях с другими гиполипидемическими препаратами, исходя из уровня ХС ЛНП и величины ССР. Возможность назначения комбинированной гиполипидемической терапии (статины+фибрат или статины+никотиновая кислота) следует рассмотреть при исходном уровне триглицеридов ≥ 5,6 ммоль/л.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП согласно величине ССР по системе SCORE.

Цель терапии — коррекция уровня ХС ЛНП, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

*Состав Совета Экспертов:

Оганов Р.Г. — председатель, Кухарчук В.В. — председатель, Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В., Марцевич С.Ю., Сергиенко И.В., Сусеков А.В.

Москва, 9 ноября 2010 года

Длительная терапия индапамидом ретард у подростков с артериальной гипертензией 1 степени

И.В. Логачева^{1*}, Е.А. Гуничева²

¹Ижевская государственная медицинская академия; ²Республиканский клинико-диагностический центр. Ижевск, Россия

Long-term indapamide retard therapy in adolescents with Stage I arterial hypertension

I.V. Logacheva^{1*}, E.A. Gunicheva²

¹Izhevsk State Medical Academy; ²Republican Clinical and Diagnostic Centre. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить динамику “офисного” артериального давления (АД), вегетативного баланса, дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования при лечении индапамидом ретард (ИР) подростков с артериальной гипертензией 1 степени (АГ 1 ст.).

Материал и методы. Обследован 41 подросток мужского пола 16-18 лет с АГ 1 ст. — основная группа (ОГ) и 27 здоровых подростков — группа контроля (ГК). ОГ в течение 6 мес. получала ИР в дозе 1,5 мг/сут. Исходно и в конце наблюдения всем пациентам проводили оценку “офисного” АД, эхо- и велоэргометрическое исследование, определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) и дисфункции эндотелия (проба с реактивной гиперемией, содержание эндотелина-1), микроальбуминурии (МАУ), показателей поражения сосудов: жесткость крупных артерий и величина комплекса интима-медиа.

Результаты. Целевое АД было достигнуто у всех в ОГ к 4 неделе лечения и поддерживалось на нормальном уровне на протяжении периода наблюдения. При терапии уменьшилась гемодинамическая нагрузка на сердечно-сосудистую систему, нормализовалась функция эндотелия, исчезла МАУ. Монотерапия ИР оказала положительное влияние на ВСР, способствуя умеренной стимуляции парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Заключение. ИР является эффективным и безопасным препаратом для длительного лечения подростков с АГ 1 ст.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия 1 степени, индапамид ретард.

Aim. To study the dynamics of office blood pressure (BP) levels, autonomic balance, endothelial dysfunction, and vascular remodelling in adolescents with Stage I arterial hypertension (AH), treated with indapamide retard (IR).

Material and methods. In total, the study included 41 adolescent boys, aged 16-18 years, with Stage I AH (main group, MG), and 27 healthy adolescents (control group, CG). The MG participants received, IR (1,5 mg/day) for 6 months. At baseline and in the end of the study, all participants underwent office BP measurement, echocardiography, veloergometry, and the assessment of heart rate variability (HRV), endothelial dysfunction (reactive hyperemia test, endothelin-1 levels), microalbuminuria (MAU), and vascular parameters, such as large artery rigidity and intima-media thickness.

Results. Target BP levels were achieved in all MG patients by Week 4 of the treatment, with normal BP values registered throughout the follow-up period. Indapamide therapy was associated with decreased hemodynamic cardiovascular load, normalized endothelial function, and MAU disappearance. IR monotherapy had beneficial effects on HRV, due to moderate parasympathetic stimulation.

Conclusion. IR is an effective and safe medication for long-term treatment of adolescents with Stage I AH.

Key words: Adolescents, Stage I arterial hypertension, indapamide retard.

© Коллектив авторов, 2010
Телефон: (3412) 44-79-89; 912-763-03-01.
E-mail: logiv@udm.net

[¹Логачева И.В. (*контактное лицо) — профессор, ²Гуничева Е.А. — детский кардиолог].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков по данным эпидемиологических исследований варьирует от 3 % до 18 % [1]. У значительной части взрослых больных АГ формируется в детском и подростковом возрастах [2]. Однако до настоящего времени не прописана четкая научная база данных о роли медикаментозных методов лечения, эффективности использования тех или иных препаратов, сроков их применения у детей и подростков [3]. В инструкциях к применению лекарств существует ссылка производителей препаратов на отсутствие рекомендаций по назначению многих лекарственных средств у лиц детского и юношеского возрастов. АГ у подростков имеет свои особенности, обусловленные высокой распространенностью синдрома вегетативной дисфункции (СВД), что указывает на возможность нетипичного течения АГ в реальной клинической практике.

Использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (тД и тпД) доказало свое положительное влияние на течение АГ у взрослых больных. В крупных, международных исследованиях подтверждена способность индапамида ретард (ИР) снижать величину пульсового давления (ПАД) — X-CELLENT (The Natrilix SR vs CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study), уменьшать гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) — LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) и величину протеинурии у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) — NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) [4-6]. В открытых, многоцентровых, отечественных исследованиях АРГУС (Улучшение контроля Артериальной Гипертензии у лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений), МИНОТАВР (Метаболический Синдром — эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии) продемонстрирована возможность использования ИР в минимальной дозе (1,5 мг/сут.) у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и у больных с метаболическим синдромом (МС) [7,8]. В ряде клинических исследований были доказаны высокая эффективность препарата и его хорошая переносимость у взрослых больных [9,10].

У подростков и лиц молодого возраста с АГ препаратом выбора до недавнего времени считали тД — гипотиазид (Гтз), особенностью которого является не только антигипертензивный, но и достаточный диуретический эффект. В то же время тД способствуют возникновению метаболических нарушений, что исключает их длительное применение. Имеются единичные публикации, касающиеся применения тпД, в частности, индапамида с замедленным высвобождением (ретард) у подростков [11,12]. Вместе с тем отсутствуют данные, свидетельствующие о влиянии ИР у подростков с АГ на вегетативный статус и вариабельность сердечного

ритма (ВСР), ремоделирование сосудов, функцию эндотелия и содержание эндотелина-1 (ЭТ-1).

Цель исследования — изучить динамику показателей “офисного” АД, вегетативного баланса, дисфункции эндотелия (ЭД) и сосудистого ремоделирования в связи с применением ИР у подростков с АГ I ст.

Материал и методы

В рамках открытого, рандомизированного исследования наблюдался 41 подросток (мужского пола) с АГ I ст. в возрасте 16-18 лет (средний возраст $16,9 \pm 0,12$). Для классификации АГ использовали Российские рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России [3]. При отборе единиц наблюдения в генеральную совокупность строго соблюдался принцип непреднамеренного (случайного) отбора. Критериями включения больных в исследование являлись юноши в возрасте 16-18 лет со средним уровнем систолического (САД) и (или) диастолического АД (ДАД) на 3 визитах, равным или превышающим значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола, роста. Критериями исключения из исследования служило наличие симптоматической АГ, СД, пароксизмальных и хронических нарушений ритма сердца, пороков сердца, нарушение функции печени и почек; а также больные, нуждающиеся в дополнительной антигипертензивной терапии (АГТ) и условие, при котором подростки и (или) их родители не подписали информированного согласия на участие в исследовании. Подростки основной группы (гр.) (ОГ) — 41 больной, принимали ИР (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция) по одной таблетке (1,5 мг) утром, вторая гр. контроля (ГК) включала 27 здоровых подростков в возрасте 16-18 лет (таблица 1). Оценка эффективности АГТ проводилась через 4 и 24 нед. от начала лечения.

При определении АД традиционным способом проводилось 3 последовательных измерения АД с интервалом в 3 мин. Средние значения САД и ДАД, зарегистрированные у пациентов на трех визитах с интервалом в 10-14 дней, сравнивались с 95-м и 99-м перцентилем АД, соответствующим полу, возрасту и перцентилю роста. Используя значения САД и ДАД, рассчитывалось среднее АД (Ср. АД) по формуле: $\text{Ср. АД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$. Линейные и объемные характеристики миокарда изучались на сканере “Aloka-4000”, Япония. В М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических (ЭхоКГ) позициях: парастеральный — по длинной оси левого желудочка (ЛЖ) и апикальный доступы, в положении пациента “лежа”. Всем подросткам методом ЭхоКГ в М-режиме по стандартной методике определяли основные показатели: конечный диастолический и систолический размер (КДР и КСР) и объем (КДО и КСО) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ), общее периферическое сопротивление (ОПСС), рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле “Пен — куба” [13]. Эластические свойства крупных артерий или упругость артериальной стенки представляли в виде показателя жесткости крупных артерий (ЖКА), определяемого как отношение ПАД к ударному объему (УО) [14]. С помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме измерялась величина комплекса интимомедиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) на уровне ее бифуркации.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных			
Показатели	ОГ n=41	ГК n=27	p (t), p (χ^2), p (U)
Возраст, годы	16,9±0,12	16,7±0,2	p (U)>0,05
Давность заболевания, годы	4,3±0,6	-	p (U)=0,000
ИМТ (кг/м ²)	22,1±0,5	21,5±0,7	p (t)=0,98
Отягощенная наследственность по АГ, абс (%)	38 чел. (92,6 %)	8 чел. (29,6 %)	
Курение, абс (%)	19 чел. (43,6 %)	8 чел. (29,6 %)	
Употребление алкоголя, абс (%)	15 чел. (36,6 %)	6 чел. (22,2 %)	
Гиподинамия, абс (%)	11 (26,8 %)	14 (51,9 %)	
Стрессовые ситуации, абс (%)	22 (53,6 %)	9 (33,37 %)	
ДЛП, абс (%)	5 (12,2 %)	-	
Сочетание 3-х и более ФР	36 чел. (87,8 %)	-	
САД (мм рт.ст.)	148,6±1,5***	118,5±1,2	p (χ^2)=0,000
ДАД (мм рт.ст.)	85,3±1,3***	73,4±1,1	p (χ^2)=0,000
Ср. АД (мм рт.ст.)	100,4±1,5	88,4±1,7	p (χ^2)=0,456
ПАД (мм рт.ст.)	63,3±1,4 *	44,9±1,3	p (χ^2)=0,129
ЧСС, уд./мин	86,5±2,2	76,4±2,1	p (U)>0,05

Примечания: ДЛП — дислипотеидемия; * p<0,05; *** p<0,001 — различия между ОГ и ГК.

Таблица 2

Показатели ВЭМ пробы на фоне приема индапамида ретард

Данные ВЭМ пробы	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	до лечения	через 6 мес.	Δd , %	исходно
САД на пике ФН (мм рт. ст.)	200,0±2,3 ###	167,5±5,5 ***	-16,3±5,8	168,4±1,7
ДАД на пике ФН (мм рт. ст.)	86,7±3,5 ##	80,4±2,8	-7,3±4,1	81,5±1,5
ЧСС на пике ФН (уд/мин)	168,5±1,7 #	168,0±1,9	-0,3±0,9	160,4±4,0
ТФН (Вт)	129,4±4,6 ##	134,2±5,5	3,7±2,9	145,5±3,6
ДП, усл. ед.	333,8±5,4 ###	281,1±7,9 ***	-15,8±5,7	284,1±4,7

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 — различия по сравнению с исходными результатами; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 — различия по сравнению с результатами ГК; Δ — изменение показателя (%).

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) оценивалось путем изучения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и реакции на нее АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) (велозргомтр (ВЭМ) фирмы “KETTLER”, Германия). В динамике оценивались САД и ДАД на пике ФН, ТФН, двойное произведение (ДП), определяемого как САД • ЧСС/100.

С целью изучения симпатического и парасимпатического влияния ИР на реакцию синусового узла (СУ) проведено исследование ВСП на основании оценки коротких записей ЭКГ (12-канальный электрокардиограф “Поли-Спектр-12”, фирма “Нейрософт”, Иваново). Определяли показатели ВСП во временной области: SDNN — среднее квадратическое отклонение, отражающее общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС); RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 % — про-

цент последовательных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс — показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (относительное значение). Изучались показатели ВСП в спектральной области: TP — общая мощность спектра, суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем; HF — мощность волн высокой частоты — отражает относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; LF — мощность волн низкой частоты — отражает относительный уровень активности вазомоторного центра; LF/HF — индекс централизации, отражающий симпато-вагальный баланс; VLF — мощность волн очень низкой частоты — относительный уровень активности симпатического звена регуляции. Таким образом, HF отражал тонус парасимпатического, а LF, LF/HF и VLF — симпатического отделов ВНС.

Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась проба с реактивной гиперемией

Таблица 3

Изменение гемодинамических показателей и показателей функции эндотелия под влиянием лечения

Показатели	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	до лечения	через 6 мес.	Δd , %	исходно
КДР ЛЖ, мм	49,5±0,8	47,6±1,1	-3,8±2,9	48,8±0,3
КСР ЛЖ, мм	29,4±0,7	28,5±0,8	-3,1±2,7	29,4±0,5
КДО, мл	112,1±4,9	107,5±3,4	-4,1±3,1	107,2±1,3
КСО, мл	30,8±2,2	29,8±2,0	-3,2±2,7	31,2±1,3
ТМЖП, мм	8,3±0,2	8,4±0,5	1,2±1,7	7,8±0,2
ТЗСЛЖ, мм	8,3±0,2	8,5±0,3	2,4±2,4	7,8±0,2
ФВ, %	70,9±1,1	70,3±1,3	-	69,7±1,1
ММЛЖ, г	162,1±5,7	161,4±1,7	-0,4±0,9	150,6±7,5
ИММЛЖ, г/м ²	90,8±3,9	88,1±1,9	-5,1±3,4	82,3±2,6
ОТС, мм	0,34±0,01	0,34±0,01	-	0,32±0,01
УО, мл	83,3±3,9#	77,7±3,2	-6,7±3,9	75,9±1,4
МОК, л/мин	5,4±0,6#	4,7±0,4	-12,9±5,2	4±0,1
ОПСС, дин/см/сек ⁵	1487,4±31,1###	1574,1±26,4###	5,8±0,03	1705,6±27,8
ЖКА, мм рт.ст.	0,76±0,02###	0,58±0,04***	-23,7±6,6	0,64±0,02
ВКИМ, мм	0,68±0,07 #	0,64±0,08	-5,9±3,4	0,64±0,08
Плечевая артерия, Δ%	5,7±0,9###	10,9±1,6***	37,7±7,6	10,9±1,6
ЭТ-1, фмоль/мл	0,61±0,08###	0,34±0,02***	-71,4±7,1	0,34±0,02

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 — различия по сравнению с исходными значениями; #p<0,05, ###p<0,001 — различия в сравнении с ГК.

на аппарате "ALOCA-4000". Содержание ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью набора диагностических реагентов производства фирмы "Biomedica Medizprodukte GmbH & CoKG" (Австрия). Для оценки микроальбуминурии (МАУ) использовался метод ИФА с набором НВО "Иммунотех" (Россия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ "Biostat" и "Statistica for Windows 6,0". Данные представлены в виде M±m, где M—среднее, m—стандартная ошибка. При нормальном распределении для первичного сравнения данных между гр. использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением методов множественного сравнения в случае выявления достоверных различий. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 . Связи между показателями выявлялись методом корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, а также — с использованием регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения шансов (ОШ, odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа оценивали репрезентативность полученных результатов. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена клиническая характеристика исследуемых гр. Исходное "офисное"

АД у подростков свидетельствовало о I ст. АГ, при этом уровень САД/ДАД составлял 148,6±1,5/85,3±1,3 мм рт.ст., т. е. регистрировалась ИСАГ. Величина Ср.АД и ПАД превышала должную норму и составляла 100,4±1,5 и 63,3±1,4 мм рт.ст., соответственно, что свидетельствовало о повышении тонуса периферических артерий. После 4 нед. использования ИР регистрировался нормальный уровень САД/ДАД (124,7±1,3/75,2±1,6 мм рт.ст.), который поддерживался на протяжении последующих 5 мес. терапии, и к концу 6 мес. лечения составлял 115,3±1,5/70±1,4 мм рт.ст. (p<0,001), т. е. значения АД не превышали 90-перцентиля для данного возраста, пола и роста. Через 6 мес. терапии также наблюдалась нормализация Ср.АД и ПАД (рисунок 1). Регресс симптомов у подростков с АГ был обусловлен не только эффективностью проводимой терапии, но и высокой приверженностью больных лечению. Одним из простых и доступных методов оценки приверженности являлся подсчет таблеток, принимаемых больными. У подростков, принимавших ИР, уровень приверженности терапии составлял 98,6 %, т. е. был оптимальным.

Динамика показателей ВСР на фоне терапии индапамидом ретард

Показатели	ОГ (n=41)			ГК (n=27)
	исходно	через 6 мес.	Δ d, %	исходно
SDNN, мс	43,6±3,2 #	53,5±4,7	22,7±6,5	54,6±3,3
RMSSD, мс	40,7±3,6 ###	46,1±5,6	13,3±5,3	56,6±3,8
pNN 50, %	20,9±3,2 #	27,3±5,9	30,6±7,2	30,8±3,5
TP (мс ² /Гц)	2370±261,9 ###	3327±291,9 *	40,4±7,8	4473±232,5
HF, %	33,6±3,9	34,2±3,1	1,8±2,1	36,1±3,9
LF, %	31±3,2	34,4±3,9	10,9±4,9	23,5±2,5
LF/HF	0,9±0,02 ###	0,9±0,01	0	0,7±0,01
VLF, %	32,6±3,6 ##	31,9±2,7	-2,1±2,2	27,2±2,8

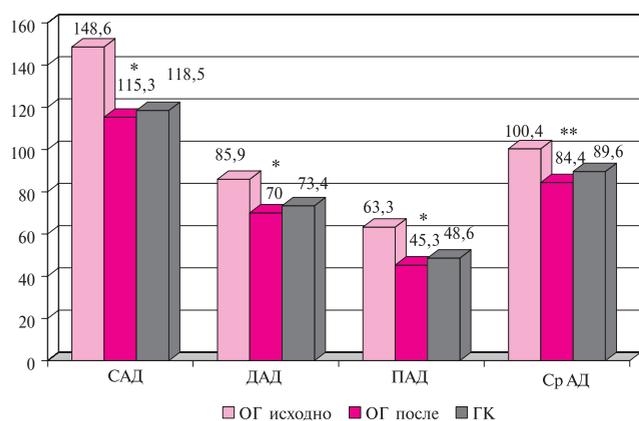
Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 — различия по сравнению с исходными значениями; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 — различия в сравнении с ГК; Δ — изменение показателя (%).

За период наблюдения подростков с АГ, использующих ИР в течение 6 мес., побочных явлений (ПЯ) зарегистрировано не было.

ВЭМ проба (дозированная ФН) у подростков ОГ сопровождалась гиперреактивностью ССС, проявляющейся чрезмерным приростом САД (таблица 2). Гипертензивная реакция АД на ФН была отмечена у 41 пациента (100 %). При этом исходный уровень САД на нагрузку соответствовал 200,0±2,3 мм рт.ст. В то же время уровень ДАД на ФН не превышал нормальных значений. Таким образом, уровень САД/ДАД на ФН оказался у больных в ОГ достоверно выше в сравнении с ГК (p<0,001/p<0,05). Исходно ТФН у больных в ОГ соответствовала нормальным значениям 129,4±4,6 Вт, но указанный показатель был достоверно ниже в сравнении с ГК (p<0,01). Иными словами, у подростков ОГ сравнительно при невысокой ст. ФН обнаруживали выраженную гипертензивную реакцию АД, что также косвенно указывало на повышенный тонус симпатической нервной системы (СНС), независимо от исходного

вегетативного тонуса. Уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему во время пробы с ФН отражает ДП. ДП в ОГ составляло 333,8±5,4 усл.ед., что достоверно выше в сравнении с ГК (ОШ=0,0042; 95 % ДИ от 0,0004 до 0,0394; p<0,0001). Одним из позитивных влияний препарата на ССС является уменьшение гемодинамической нагрузки, которую можно проследить во время ВЭМ пробы. В результате терапии ИР число больных с гипертензивной реакцией на ФН достоверно сократилось, при этом показатели САД/ДАД на нагрузку снизились на 16,3±5,8 7,3±4,1 % (p<0,001), что сопровождалось снижением ДП на 15,8±5,7 % (p<0,001).

Критерием включения в настоящее исследование, как указывалось выше, являлись подростки с АГ 1 ст., при которой отсутствовало поражение органов-мишеней (ПОМ). Исходно у пациентов ОГ отсутствовали изменения, характерные для ГЛЖ (таблица 3). Тем не менее, показатели центральной гемодинамики в ОГ характеризовались усилением сократительной способности миокарда — УО и минутный объем кровообращения (МОК) составили 83,3±3,9 мл и 5,4±0,6 л/мин, соответственно (p<0,05). Одновременно отмечалось достоверное снижение ОПСС, показатель которого регистрировался на уровне 1487,4±31,1 дин/сек/см⁻⁵ vs 1705,6±27,8 дин/сек/см⁻⁵ в ГК (p<0,001). Увеличение УО, МОК и снижение ОПСС в ОГ свидетельствовали о формировании гиперкинетического типа кровообращения, который, по мере прогрессирования АГ, по-видимому, стимулирует дальнейшее ремоделирование ЛЖ. К концу курсового лечения ИР отмечено снижение МОК на 12,9±5,2 %, что можно интерпретировать, как умеренное уменьшение гиперкинетического типа кровообращения, при этом достоверно снизились показатели ЖКА на 23,7±6,6 % (p<0,001). Поскольку известно, что увеличение



Примечание: * p<0,001; **p<0,01 — достоверность различий по отношению к исходным показателям.

Рис. 1 Динамика АД в процессе 6-месячной терапии.

ПАД и ЖКА являются независимыми факторами риска (ФР) последующих кардиоваскулярных осложнений [15,16], то позитивные изменения этих показателей отражают вазопротективные свойства ИР.

Известно, что ЭД может иметь место до развития клинических признаков АГ, что позволяет предположить участие нарушения эндотелий-зависимой регуляции АД в патогенезе АГ [17]. При оценке функции сосудистого эндотелия (проба с реактивной гиперемией) относительный прирост диаметра плечевой артерии был достоверно ниже в ОГ, чем в ГК (ОШ=0,0226; 95 % ДИ от 0,0051 до 0,0996 ($p < 0,0001$)) (таблица 3). По результатам анализа критерия соответствия выявлена существенная разница по уровню прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в ОГ и ГК ($\chi^2=11,48$; $n'=1$; $p < 0,001$). Мощным вазоконстриктором и предиктором многих сосудистых осложнений является ЭТ-1. В исследовании определяли ЭТ-1 в плазме крови у 30 больных, при этом у 22 (53,6 %) содержание ЭТ-1 составило $0,61 \pm 0,08$ фмоль/мл, что достоверно превышало нормальные значения этого параметра у здоровых лиц ($p < 0,01$). У 8 (19,5 %) человек ЭТ-1 в плазме крови не обнаружили. У подростков ОГ уровень ЭТ-1 прямо коррелировал с величиной Ср.АД ($r=0,33$; $p < 0,01$). Показатель ЭТ-1 также подтверждал наличие ЭД в ОГ и демонстрировал ее связь с уровнем АД. В ходе проведенной терапии ИР зарегистрировано улучшение вазорегулирующей функции; прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией составил $37,7 \pm 7,6$ % ($p < 0,001$). Величина биохимического маркера ЭД — ЭТ-1, исходно содержащегося в плазме крови больных, к концу 6-месячной терапии достоверно уменьшилась на $71,4 \pm 7,1$ % ($p < 0,001$).

Многие авторы рассматривают МАУ как проявление ЭД, ее “почечный” признак [18,19]. В ОГ МАУ зарегистрирована у 13 (31,7 %) пациентов, при этом уровень МАУ составлял $37,8 \pm 2,8$ мг/сут. Величина Ср.АД прямо коррелировала с МАУ ($r=0,23$; $p < 0,05$). Для оценки существенности связи МАУ ГК и ОГ использовался метод χ^2 , при этом величина χ^2 составила 11,69 ($n'=1$; $p < 0,001$). Восстановление функции эндотелия подтверждалось положительной динамикой МАУ. Результаты терапии свидетельствовали об уменьшении (исчезновении) МАУ у больных АГ I ст. после длительной терапии ИР и подтверждали его нефропротективные свойства. Подобные указания на нефропротекцию ИР содержатся в других работах, касающихся применения препарата у взрослых пациентов с АГ [20,21]. При измерении величины КИМ ОСА исходно в ОГ она оказалась достоверно выше по сравнению с ГК ($p < 0,05$), что не проти-

воречит данным литературы [22]. Восстановление вазодилатирующей функции артерий сопровождалось позитивным изменением величины КИМ.

При исследовании ВСР особый интерес представляет ТР. При спектральном анализе ВСР в ОГ регистрировалось снижение уровня ТР по сравнению с ГК (ОШ=0,1833; 95 % ДИ от 0,0478 до 0,7028; $p=0,0133$) (таблица 4). В ОГ обнаружена обратная связь между Ср.АД и показателем SDNN ($r=-0,21$; $p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении общего вегетативного тонуса. Зарегистрирована высокая корреляция между содержанием ЭТ-1 с различными компонентами спектра ВСР, отражающими симпатикотонию: LF ($r=0,58$; $p < 0,01$), LF/HF ($r=0,71$; $p < 0,01$), VLF ($r=0,78$; $p < 0,01$), SDNN ($r=-0,68$; $p < 0,01$), что предполагает неблагоприятное воздействие вазоконстриктора ЭТ-1 на пейсмекерную активность СУ. Анализ влияния используемой терапии на показатели ВСР продемонстрировал достоверный рост ТР на 40,4 % ($p < 0,05$), увеличение SDNN на 22,7 %, что отражало повышение функционального резерва ССС. Уровень активности парасимпатического звена ВНС, или показатель RMSSD, увеличился на 13,3 %, степень преобладания парасимпатического звена над симпатическим, или показатель rNN,50 %, к концу 6 мес. терапии увеличился на 30,6 %, что свидетельствовало об умеренной стимуляции деятельности парасимпатического звена ВНС, способствующей модификации нейрогуморального статуса. Полученные данные подтверждаются другими источниками, указывающими на ослабление симпатической активности у лиц среднего возраста после применения ИР [23]. Вполне допустимо модулирующее влияние ИР в отношении вегетативного статуса не только в зрелом, но, и как показано в настоящем исследовании, в юношеском возрасте, когда еще не сформированы устойчивые связи, обуславливающие структурные изменения сердца и сосудов.

Заключение

Таким образом, длительная терапия ИР у подростков с АГ I ст. без ПОМ продемонстрировала устойчивую нормализацию АД, восстановление вазодилатирующей функции эндотелия, оптимизацию функционального состояния ССС (уменьшение гиперкинетического типа гемодинамики и снижение гипертензивной реакции на ФН) и автономной регуляции сердца (восстановление вегетативного баланса с усилением парасимпатического компонента регуляции). ИР (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция) оказался эффективным и безопасным препаратом для длительной АГТ подростков с АГ I ст., оказывающей вазопротективное и нефропротективное действия, что особенно актуально для лиц молодого возраста.

Литература

1. Sorof JM, Urbina EM, Hogg RJ, et al. Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 783-7.
2. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста 2005; 536 с.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение Кардиоваск тер профил 2009; 8 (4): 1-31.
4. London G, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients: the X-CELLENT main study. *Hypertension* 2004; 22 (suppl. 2): 384.
5. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
6. Marre M, Puig J, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *Hypertension* 2004; 22 (8): 1613-22.
7. Кобалава Ж.Д. Переносимость и эффективность индапамида ретард в лечении гипертензии у пожилых больных (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в Российской программе АРГУС). *Кардиология* 2002; 42 (7): 25-35.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 81-8.
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Арифон ретард 1,5 мг — оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертензии. *Кардиология* 2006; 7(5): 3-6.
10. Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. и др. Лечение индапамидом пожилых больных с артериальной гипертензией. *РКЖ* 2005; 55(5): 64-6.
11. Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Сердце* 2006; 5(4): 190-9.
12. Логачева И.В., Гуничева Е.А. Влияние динамических физических нагрузок и индапамида ретард на показатели суточного мониторинга артериального давления и функцию эндотелия у лиц призывного возраста с артериальной гипертензией. *Клин фармако тер* 2007; 16 (5): 28-32.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
14. Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ. Clinical application at arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 445-52.
15. Dart AM, Kingwell B. A. Pulse pressure — a review of mechanisms and clinical relevance. *JACC* 2001; 37(4): 975-84.
16. Akram J, Sheikh UE, Machmood M, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIV study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(12): 29-36.
17. Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers. *Circulation* 2003; 107(3): 410-5.
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-59.
19. Мухин А.Н., Фомин В.В. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия). Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой 2005; 265-88.
20. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients and isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 183 A.
21. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006; 66(2): 257-71.
22. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста. *РКЖ* 2005; 54(4): 19-23.
23. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Шиббаева Т.М. Влияние сосудистого ремоделирования и вариабельности ритма сердца на антигипертензивный и кардиоваскулярные эффекты индапамида ретард у больных гипертонической болезнью. *Артер гиперт* 2010; 16(3): 250-5.

Поступила 12/01-2011

О клинико-функциональных проявлениях гиперволемии у больных артериальной гипертензией

О.Б. Поселюгина*, С.А. Нилова, В.С. Волков, Аль Гальбан Нахед

Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Clinical and functional manifestations of hypervolemia in patients with arterial hypertension

O.B. Poselyugina*, S.A. Nilova, V.S. Volkov, Al Galban Nakhed

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Выявить у больных артериальной гипертензией (АГ) клинико-функциональные признаки, которые могли бы рассматриваться как проявление гиперволемии.

Материал и методы. Обследованы 440 больных АГ 1-2 степеней. Изучался порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), суточная экскреция натрия с мочой с вычислением количества экскретированного NaCl. Проводились суточное мониторирование артериального давления (СМ АД), эхокардиография (ЭхоКГ). Психологический статус изучался с помощью СМОЛ и опросника MOS SF-36.

Результаты. Установлено, что 50,5 % больных АГ в течение сут. принимают (экскретируют с мочой) $\geq 16,8$ г ПС, что происходит произвольно как вследствие привычки досаливать пищу, так и снижения ПВЧПС. С нарастанием потребления ПС у больных АГ усугубляются все клинико-функциональные признаки заболевания. Косвенными признаками гиперволемии у больных АГ, помимо большого потребления ПС, является слабый эффект обычной антигипертензивной терапии (АГТ), нарушение циркадного ритма АД с недостаточным его снижением в ночное время и ЭхоКГ признаки перегрузки объемом левого желудочка.

Заключение. Комплексное обследование больных АГ позволяет выявить среди них лиц с клинико-функциональными признаками гиперволемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поваренная соль, гиперволемия.

Aim. To identify clinical and functional manifestations of hypervolemia in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 440 patients with Stage I-II AH were examined, including assessment of salt taste sensitivity threshold (STST), 24-hour urinary Na excretion, and NaCl excretion. In addition, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG), and psychological status assessment (SMOL, MOS SF-36) were performed.

Results. In 50,5% of AH patients, daily salt intake (assessed by 24-hour NaCl excretion) was $\geq 16,8$ g, due to adding salt to food, as well as to reduced STST. Higher salt intake was associated with more advanced clinical and functional AH manifestations. Indirect markers of hypervolemia in AH patients included higher salt intake, low effectiveness of standard antihypertensive therapy (AHT), disturbed circadian BP rhythm with inadequate nighttime BP reduction, and EchoCG signs of left ventricular volume overload.

Conclusion. Complex examination of AH patients helps to identify individuals with clinical and functional manifestations of hypervolemia.

Key words: Arterial hypertension, salt, hypervolemia.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: Poselubina@mail.ru
тел.: (910) 539 20 42

[Поселюгина О.Б. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Нилова С.А. — ассистент кафедры, Волков В.С. — профессор кафедры госпитальной терапии, Роккина С.А. — ассистент кафедры, Аль Гальбан Нахед — врач-ординатор].

Известно, что первостепенную роль в механизмах повышения артериального давления (АД) при артериальной гипертонии (АГ) играет увеличение тонуса артериол с уменьшением их просвета. Важную роль играет увеличение сердечного выброса (СВ), а возможно, и объема циркулирующей крови (ОЦК) (гиперволемиа). Косвенным указанием на участие последнего в патогенезе АГ служит большое потребление больными АГ поваренной соли (ПС) [1,2] и высокая антигипертензивная эффективность диуретиков (Д), в частности, гипотиазида (Гтз) [3,4]. Однако до настоящего времени отсутствует указание на хотя бы один клинический или функциональный признак, который бы прямо или опосредованно свидетельствовал о наличии у больных АГ гиперволемии. Решение этого вопроса позволило бы более глубоко понять особенности клиники АГ, а назначение Д сделало бы более обоснованным. Можно полагать, что увеличение ОЦК следует ожидать, прежде всего, у больных АГ, потребляющих большое количество ПС, поскольку натрий обладает выраженной способностью задерживать воду в организме [5].

В связи с этим поставлена цель: выявить у больных АГ клинико-функциональные признаки, которые можно было бы рассматривать как проявление гиперволемии.

Материал и методы

Обследованы 440 больных эссенциальной АГ 1-2 степеней (ст.), из которых 230 (90 мужчин, 135 женщин; средний возраст 44 года) имели неосложненное течение заболевания и 210 (112 мужчин, 98 женщин; средний возраст 57 лет) перенесли (≥ 6 мес. назад) инфаркт миокарда (ИМ). Диагноз был верифицирован на основании клинических данных, результатов диспансерного наблюдения и дополнительных (по показаниям) исследований. У больных отсутствовала застойная, сердечная недостаточность (СН), фракция выброса (ФВ) ≥ 50 %. Причиной госпитализации у большинства больных (88 %) служила необходимость коррекции лечения АГ.

У всех больных, помимо общепринятого исследования — опрос, физикальное обследование, электрокардиография (ЭКГ) и др., определяли порог вкусовой чувствительности к ПС (ПВЧПС), по методу Henkin R, et al [6]. Для тестирования применяли набор из 12 пробирок с раствором NaCl в концентрациях от 0,0025 % до 5,12 % (в каждой последующей пробирке концентрация увеличивалась в 2 раза). Указанный раствор (1 капля) последовательно наносили на переднюю треть языка. При этом за низкий порог принималась высокая чувствительность языка к ПС (пациент чувствует раствор NaCl $< 0,16$ %, низкий ПВЧПС); средний — 0,16 %, к лицам с высоким ПВЧПС относили тех, кто плохо улавливал вкус соли (раствор NaCl $> 0,16$ %). Помимо этого у больных выяснялась привычка досаливать готовую пищу: не досаливают, досаливают после пробы, досаливают всегда (не пробуя). Контрольная группа (ГК) — 178 здоровых лиц (средний возраст 44 года).

В день поступления в стационар у больных исследовалась суточная экскреция ионов натрия с мочой

(СЭНМ) методом пламенно-эмиссионной фотометрии. В дальнейшем путем пересчетов определяли количество NaCl, которое пациент выделил с мочой (получил ПС с нищей накануне исследования, т. е. на привычной для него диете). ГК — 80 здоровых лиц (средний возраст 46 лет).

На 5-6 день пребывания больного в стационаре в условиях свободного двигательного режима и на фоне плановой терапии выполнялось суточное мониторирование (СМ) АД на аппарате “Кардиотехника-4000 АД”. Обработка данных исследования проводилась с помощью компьютерной программы, обеспечившей расчет основных показателей СМАД: средний уровень АД днем (д) и ночью (н), суточный индекс АД (СИАД).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили на аппарате Sonos 2000 (Hewlett Packard, США; датчик 3,25 МГц) в режиме одномерного, двухмерного или доплеровского сканирования. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры (КДР) ЛЖ, его конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КЦО), ударный объем (УО), ФВ. Для определения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) использовался метод “площадь-длина”. Диастолическая функция ЛЖ определялась на основании соотношения максимальной скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения; уменьшение $E/A \leq 1$ считали признаком диастолической дисфункции ЛЖ.

Психологический статус у 230 больных исследован с помощью теста СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности) [7], а у 210 — с применением опросника здоровья MOS SF-36.

Полученные результаты накапливались в таблицах EXCEL-2000 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена частота различных ПВЧПС у практически здоровых лиц и больных АГ.

Приведенные данные отчетливо свидетельствуют, что ВЧ ПС у здоровых лиц и больных АГ существенно различается. У первых наиболее часто встречается низкий и средний ПВЧПС, тогда как у вторых — высокий. В частности, высокий ПВЧПС имел место у здоровых в 20,2 % случаев, а у больных АГ — в 50,4 % ($p < 0,01$). Это фактически означает, что больные АГ относительно плохо чувствуют вкус ПС, обычная пища кажется им пресной, и это в конечном итоге приводит к увеличению потребления ПС с пищей (подсаливание еды, предпочтение соленых продуктов). По данным опроса, при низком ПВЧПС не было больных АГ, которые бы всегда досаливали готовую пищу, при среднем таковых было 2 %, а при высоком ПВЧПС — 16 % ($p < 0,01$). Иными словами, привычка потреблять соленую пищу среди обследованных больных АГ была довольно распространена.

Таблица 1

Частота различных ПВЧПС у обследованных здоровых лиц и больных АГ (n и %)

ПВЧПС	Здоровые лица (n=178)	Больные АГ (n=440)
Низкий	69(38,8 %)	98 (22,3 %) p<0,05
Средний	74 (41,0 %) p>0,05	120(27,3 %) p>0,05, p ₁ <0,05
Высокий	35 (20,2 %) p<0,01	222 (50,4 %) p<0,01 p ₁ <0,01

Примечание: p — достоверность различий по отношению к вышестоящей гр. обследованных; p₁ — достоверность между здоровыми и больными АГ.

Таблица 2

Основные жалобы и данные анамнеза у больных АГ в зависимости от количества экскретированной с мочой за сут ПС, n, %

Показатель	Больные с экскрецией ПС ≤ 12 г (n=98)	Больные с экскрецией ПС ≥ 16,8 г (n=222)
Жалобы:		
на головные боли	13 (13,3)	113 (42,3)*
на боли в области сердца	23 (23,5)	146 (65,8)*
на плохой сон	12 (11,6)	70 (31,5)*
на гипертонические кризы	9 (9,1)	86 (38,9)*
Возраст развития АГ	43,4±2,0 года	36,2±года*
Возраст развития ИМ	58±1,0 год	51±3,0 года*

Примечание: здесь и в таблице 3 и 4 * — достоверность различий (<0,05-0,01).

Таблица 3

Результаты ЭхоКГ исследования у больных АГ в зависимости от количества суточной экскреции с мочой ПС (M±m)

Показатель	Больные неосложненной АГ		Больные АГ, перенесшие ИМ	
	эксекреция ПС ≤ 12 г	эксекреция ПС ≥ 16,8 г	эксекреция ПС ≤ 12 г	эксекреция ПС ≥ 16,8 г
КДР, см	5,3±0,1	5,4±0,09	5,2±0,1	5,5±0,14
КСР, см	3,5±0,05	3,45±0,03	3,6±0,14	3,5±0,13
КДО, см	107±5,5	147±5,0*	98±5,5	129±6,5*
КСО, мл	56±3,5	53±2,6	56±4,5	53±3,4
УО, мл	65±5,5	75±3,6	57±5,0	69±4,3*
ФВ, %	55±0,6	52±0,4*	55±1,0	51±1,0*
ММЛЖ, г	172±5,0	190±4,0*	200±6,2	283±17,8*
ТМЖЖП, см	1,1 ±0,04	1,2±0,03	1,1±0Д	1,2±0,1
ТЗСЛЖ, см	1,2±0,02	1,24±0,01*	1,2±0,1	1,26±0,1
Пик А, см/с	0,85±0,01	0,88±0,01*	0,86±0,01	0,9±0,01
Пик Е, см/с	0,8±0,02	0,78±0,01	0,82±0,02	0,8±0,01
Пик Е/Пик А <1, %	35 %	52 %*	71 %	98 %*

При изучении суточной порции мочи оказалось, что здоровые лица экскретировали в течение сут в среднем 9,2 г NaCl, тогда как больные АГ — 14,1 г (p<0,01). Следует отметить, что указанные цифры не отражают истинного потребления обследованными ПС, хотя и дают общее представление, поскольку с мочой экскретируется ~ 85 % принятого натрия, а 15 % выделяется с потом и калом [8].

Оказалось, что у здоровых лиц ПВЧПС не связан с уровнем СЭНМ, тогда как у больных АГ указанная связь присутствовала (r=0,4; p<0,01). В частности, при низком ПВЧПС больные за сут. выделили (приняли) 12 г ПС, при среднем — 14 г, при высоком ПВЧПС — 16,8 г.

Приведенные данные позволяют считать, что изучение анамнеза о досаливании пищи, определенные ПВЧПС и исследование СЭНМ, полученной

Показатели КЖ у больных АГ, перенесших ИМ, в зависимости от экскретированной за сут с мочой ПС ($M \pm m$)

Показатель	Экскреция ПС	
	≤ 12 г (n=48)	$\geq 16,8$ г (n=112)
Физическое функционирование	52,8 \pm 4,3	34,0 \pm 41*
Роль физическое функционирование	47,5 \pm 2,8	16,5 \pm 3,1*
Боль	46,5 \pm 2,2	25,7 \pm 29*
Общее здоровье	36,8 \pm 3,9	23,5 \pm 3,5*
Жизнеспособность	34,3 \pm 3,2	21,3 \pm 3,7*
Социальное функционирование	58,0 \pm 4,1	46,0 \pm 4,3
Роль эмоциональное функционирование	45,0 \pm 2,5	20,5 \pm 2,7*
Психическое здоровье	48,8 \pm 3,4	42,0 \pm 4,8

на привычной диете, позволяют выделить среди обследованных больных АГ лиц, потребляющих относительно мало и много ПС. При этом следует учесть, что величина СЭНМ является в значительной мере случайной и зависит главным образом от количества принятой накануне ПС. Напротив, показатели ПВЧПС и привычка досаливать пищу являются не только сопряженными, но и более стабильными.

В дальнейшем проведено сравнение клинических и функциональных показателей у больных АГ с относительно небольшим количеством принятой (накануне поступления в стационар) ПС (экскреция 12 г; низкий ПВЧПС 98 больных АГ) и большим потреблением указанной пищевой добавки (экскреция 16,8 г; высокий ПВЧПС — 222). Такой подход позволил, с одной стороны, привязать крайне различающиеся величины экскреции ПС у больных АГ к более стабильному показателю, а именно, к ПВЧПС, а с другой, показать, что половина больных (50,5 %) принимает (экскретирует с мочой) в течение суток $\geq 16,8$ г ПС.

В таблице 2 представлены основные жалобы и данные анамнеза больных АГ в зависимости от количества экскретированной за сутки ПС. У больных, привычно принимающих большое количество ПС, субъективные проявления заболевания, возраст развития АГ и возникновения инфаркта миокарда (ИМ) однозначно свидетельствуют, что с увеличением потребления ПС отчетливо нарастает тяжесть болезни.

Данные, полученные с помощью СМАД, безоговорочно подтверждают высказанное положение. Днем и ночью АД, несмотря на проводимое лечение, было существенно выше (все $p < 0,05-0,01$) у больных, экскретировавших в день поступления в стационар 16,8 г ПС, по сравнению с больными, экскретировавшими 12 г. Более того, СМАД свидетельствовало о наличии у первых значительных нарушений. Это выразилось в существенном уменьшении у них ст. ночного снижения как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), что может быть связано с интенсивным перемещением в горизонтальном положении ночью

избыточного ОЦК из нижних конечностей в верхнюю половину тела, где расположен датчик СМАД. Это нашло отражение в том, что среди больных, экскретировавших 16,8 г ПС, значительно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с больными, экскретировавшими 12 г ПС, встречались “non-dipper” и “night-reaker” 50 % и 9 %; 21 % и 0 %, соответственно. Больным с относительно малым потреблением ПС для существенного снижения АД требовалось обычно назначение 1, тогда как при большом потреблении — 2-3 и даже 4 антигипертензивных препаратов (АГП).

В таблице 3 приведены результаты ЭхоКГ больных в зависимости от количества экскретированной за сутки ПС.

У больных АГ, потребляющих в сут. $\geq 16,8$ г ПС, по сравнению с другой гр. были выше такие показатели как КДО, ММЛЖ, $<$ ФВ и чаще встречалась диастолическая дисфункция. Установлена отчетливая тенденция к увеличению УО. Все эти данные можно трактовать, как результат перегрузки объемом левого желудочка (ЛЖ) и даже уменьшение ФВ также косвенно свидетельствует об этом — увеличение КДО доминирует над ростом УО.

Результаты исследования больных с неосложненной АГ с помощью теста СМОЛ показали, что у больных II гр. (экскреция ПС 16,8 г) по сравнению с I гр. психологический профиль оказался выше по 1-ой (ипохондрия), 3-ей (истерия) и 9-ой (гипомания) шкалах — 56,5 \pm 1,5 и 51,3 \pm 1,6; 53,8 \pm 1,2 и 50,0 \pm 1,4; 53,5 \pm 1,6 и 47,3 \pm 2,3 балла, соответственно (все $p < 0,05-0,01$). Это свидетельствует, что больные, потребляющие чрезмерно большое количество ПС отличаются повышенной активностью, высоким честолюбием, не реализованной возможностью добиться желаемого положения. В их психологическом статусе доминируют тревога и напряженность.

В таблице 4 представлены результаты исследования КЖ у больных АГ, перенесших ИМ, в зависимости от количества потребляемой ПС.

Результаты исследования с помощью опросника SF-36 показали, что у больных АГ, перенес-

ших ИМ, потребляющих привычно в сут. $\geq 16,8$ г ПС, все показатели КЖ были ниже по сравнению с больными, потреблявшими ПС ≤ 12 г. В наибольшей степени были снижены показатели физического здоровья (пункты 1, 2, 3 и 4); физическое функционирование было снижено на 35,6 %, показатель ролевого физического функционирования на 65 %, показатель боли на 45 %, общее здоровье на 36 %. Среди показателей, характеризующих психический статус (пункты 5, 6, 7 и 8), в наибольшей степени оказались сниженными ролевое эмоциональное функционирование на 54 % и жизнеспособность на 36 %.

Следовательно, повышенное потребление ПС больными АГ отрицательно влияет на все проявления заболевания: ухудшается самочувствие, быстрее развивается АГ и чаще возникают осложнения, АД становится выше и труднее уступает антигипертензивной терапии, изменяется циркадный ритм АД, ремоделируется ЛЖ, возникают и усугубляются нарушения психологического статуса. Вряд ли данные изменения обусловлены прямым токсическим действием ПС. Надо полагать, они опосредованы и связаны в основном с повышением АД. Однако следует считать, что и гиперволемия, которая, надо полагать, нарастает с увеличением количества потребляемого натрия, играет в этом определенную роль. Из всех представленных показателей более прямо указывает на гиперволемию нарушение циркадного ритма АД и особое ремоделирование ЛЖ сердца, свидетельствующее о перегрузке объемом.

Литература

1. Бритов А.Н. Современная классификация артериальной гипертензии и ее применение при вторичной профилактике. Кардиология 1996; 8: 86-93.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 229-46.
3. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли. Кардиология 2004; 1: 27-30.
4. Fujita T, Ando K. Role of electrolytes in the development and maintenance of hypertension. Nippon-Naibunpi-Gakkai-Zasshi 1994; 70: 423-30.
5. Stamler R. Implication of the INTERSALT study. Hypertens 1991; 7(Suppl.10): 1017-20.
6. Henkin RJ, Gill LP, Bartter FC. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J Clin Invest 1963; 42: 727-35.
7. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене. М: Медицина 1976; 104-5, 180.
8. Simpson FO. Blood pressure and sodium intake. In: Handbook of hypertension. Amsterdam-New York-Oxford 1985; 6: 175.

Косвенным указанием на гиперволемию, по-видимому, является резистентность АГ к проводимому лечению. Все это свидетельствует, что гиперволемия вносит свою лепту в оформление клинической картины АГ, и ее роль в этом плане нарастает с увеличением потребления ПС.

Таким образом, в клинико-функциональных проявлениях АГ у больных, потребляющих большое количество ПС, присутствуют симптомы гиперволемии, которые следует учитывать, поскольку они могут оказывать неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболевания. Несомненно, что вопрос о роли гиперволемии в патогенезе АГ требует дальнейшего изучения.

Выводы

Половина (50,5 %) больных АГ в течение сут принимают с пищей $\geq 16,8$ г ПС, что происходит произвольно и связано, как с привычкой досаливать пищу, так и со снижением чувствительности вкусового анализатора к ПС.

С нарастанием потребления ПС у больных АГ усугубляются все клинико-функциональные проявления заболевания.

Косвенными признаками гиперволемии у больных АГ, помимо большого потребления ПС, является слабый эффект обычной АГТ, нарушение циркадного ритма АД с недостаточным снижением или повышением в ночное время и признаки перегрузки объемом ЛЖ.

Поступила 15/12-2009

Психосоциальный подход: качество жизни молодых людей с повышением артериального давления

Д.И. Садыкова¹, И.Я. Лутфуллин^{1*}

¹Казанский государственный медицинский университет; ²Казанская государственная медицинская академия. Казань, Россия

Psychosocial approach: quality of life in young people with elevated blood pressure

D.I. Sadykova¹, I.Ya. Lutfullin^{1*}

¹Kazan State Medical University; ²Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia

Цель. Изучить качество жизни (КЖ) — инструмент мониторинга психосоциального статуса, позволяющий в стандартизированных единицах выразить такое сложное явление, как внутренний мир больного. Особое значение психосоциальные подходы приобретают при заболеваниях с частично психосоматическим компонентом, таких как эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ).

Материалы и методы. Было изучено КЖ 101 подростка в возрасте 14-17 лет с разными формами ЭАГ; 62 юноши и 39 девушек, а также в группе сравнения (ГС) из 38 практически здоровых подростков. По результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) были сформированы три подгруппы: подростки с феноменом “гипертонии белого халата” (n=32), с лабильной АГ (n=33) и со стабильной АГ (n=36). КЖ изучалось по опроснику MOS SF-36. Помимо абсолютных значений КЖ был изучен феномен “проху-problem”, т. е. расхождение в оценке КЖ, данного самим пациентом и его окружением (родителем).

Результаты. Установлено, что КЖ у подростков с различными уровнями АД снижено по сравнению с ГС. В наименьшей степени эти изменения выражены у подростков с феноменом “гипертонии белого халата”. У подростков с лабильной АГ отмечались наихудшие показатели, выражающиеся в снижении физического и психического функционирования пациента. Родители подростков с ЭАГ, как правило, переоценивают тяжесть нарушения физического здоровья своих детей и недооценивают — психического.

Заключение. Имеет место большая степень вовлечения психосоматических механизмов в патогенез АГ и необходимость привлечения психиатра или клинического психолога к лечению подростков. У подростков со стабильной АГ отмечалось в большей степени нарушение физического функционирования.

Ключевые слова: артериальная гипертония, подростки, качество жизни.

Aim. To study quality of life (QoL), as an instrument for standardized assessment and monitoring of patients' psychosocial status. Psychosocial approach is particularly important in diseases with psychosomatic component, such as essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. QoL was assessed in 101 adolescents (62 boys, 39 girls; age 14-17 years) with various EAH forms, as well as in 38 healthy adolescents (comparison group, CG). Based on the results of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), all patients were divided into 3 groups: with white-coat hypertension (n=32); with labile AH (n=33); and with stable AH (n=36). QoL was assessed with the MOS SF-36 scale, measuring not only absolute QoL values, but also the “proxy-problem” phenomenon (the discrepancy between QoL reported by the patients themselves and their proxies – parents).

Results. Compared to the CG, adolescents with various BP levels demonstrated reduced QoL. QoL reduction was minimal in adolescents with white-coat hypertension, and maximal in patients with labile AH. In the latter group, both physical and psychological functioning parameters were reduced. The parents of EAH adolescents typically overestimated the severity of physical dysfunction of their children, while underestimating the magnitude of psychological dysfunction.

Conclusion. The results obtained confirm the important role of psychosomatic mechanisms in AH pathogenesis, and emphasize the need for psychiatrist or clinical psychologist' participation in the treatment of hypertensive adolescents. In adolescents with stable AH, physical dysfunction was predominant.

© Коллектив авторов, 2011
Тел.: 89047665428,
e-mail: lutfullin@list.ru

[¹Садыкова Д.И. — доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и постдипломного образования, ¹Лутфуллин И.Я. (*контактное лицо) — ассистент кафедры педиатрии и неонатологии].

Key words: Arterial hypertension, adolescents, quality of life.

В настоящее время в практической медицине происходит ряд принципиальных перемен, которые относятся не только к методам диагностики и лечения заболеваний, но и к гуманитарной стороне врачевания. На смену чисто биомедицинской парадигме приходит биопсихосоциальная, которая обязывает врача учитывать в процессе лечения больного не только так называемые “объективные” методы исследования, но субъективную, личностную картину заболевания. При этом конечной целью становятся не только улучшение инструментально-лабораторных показателей больного значение которых не оспаривается, но и нормализация функционирования пациента в целом, достижение им субъективного ощущения здоровья [1]. Врач, ориентированный только на соматическую сторону заболевания, рискует оставить вне поля зрения самого больного. Фактически, внедрение психосоциального подхода — это возвращение к базовым принципам, сформулированным еще великим русским терапевтом М.Я. Мудровым “Лечить больного, а не болезнь”, и подробно изученным в знаменитых работах Р.А. Лурии, посвященным концепции “внутренней картины болезни”.

Биопсихосоциальный подход приобретает особую актуальность для заболеваний, имеющих частично психосоматическую природу, таких как эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) [2,3]. С этим связан большой интерес, проявляемый исследователями к “несоматической” стороне этого заболевания, драматически влияющего на уровень здоровья и ожидаемую продолжительность жизни, конкретного больного и общества в целом [4]. Важно изучение этой проблемы у детей и, особенно, подростков, т. к. истоки заболевания относятся к этому возрасту [5,6]. Необходимо подчеркнуть, что исследователи отмечают ключевую роль причинно-следственных связей между психоэмоциональным неблагополучием и возникновением ЭАГ [3,7]. В настоящее время имеется большое количество клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что невротические нарушения распространены в кардиологической практике намного чаще, чем в популяции. Повышенная эмоциональная чувствительность, хронический неконтролируемый стресс, тревога (Т), депрессия (Д), алекситимия, подавленная агрессия приводят к развитию синдрома дезадаптации, реализующегося через высшие центры нейроэндокринной и вегетативной регуляции, гипоталамус [8,9]. Представление о “гипертонической конституции” включает в себя морфофизиологические и психологические корреляты ЭАГ. Понятие “гипертоническая личность” включает такие личностные особенности, как повышенная тревожность, сенситивность, интравертиро-

ванность и т. д. [10]. В последнее время установлено, что тенденция к формированию такого типа личности выявляется уже в детском возрасте [3,11]. Тип нервной деятельности, характер человека играют в формировании ЭАГ такую же важную роль, как и другие конституциональные особенности организма [12]. Соответственно, включение в протокол обследования подростка с ЭАГ психологического тестирования может дать важную дополнительную информацию о факторах риска (ФР).

Одним из наиболее комплексных методов оценки внутреннего мира человека является изучение качества жизни (КЖ) — т.е. всестороннее определение функционирования личности. В медицинской практике данный метод позволяет наиболее точно судить о том, в какой степени (ст.) заболевание и терапия влияют на жизнедеятельность больного [13,14]. Использование КЖ, как одного из критериев эффективности терапии, дает возможность строить партнерские взаимоотношения врача с пациентом, повысить приверженность больного лечению [13]. Ценность методологии изучения КЖ заключается в том, что она основана на строгих принципах доказательной медицины. В результате стандартизуется и выражается в конкретных единицах такое сложное и неоднозначное явление, как субъективная картина течения заболевания, внутренний мир больного [15].

Изучение КЖ в педиатрии имеет ряд особенностей, в частности то, что КЖ оценивается как самим ребенком (“self-report” в иностранной литературе), так и ближайшим окружением ребенка: родителями, членами семьи, медицинским персоналом и другими лицами, входящими в его окружение (“proxy-report” в иностранной литературе). В педиатрических исследованиях общепринятым является комплексный подход, когда используются оба варианта изучения КЖ ребенка. При этом, как правило, учитываются и разногласия в оценке КЖ детей, данных самими детьми и их ближайшим окружением. Этот феномен известен как “proxy-problem” или “cross-informant variance”, обычно он оценивается в виде разницы баллов между “proxy report” и “self-report” по каждой из изученных шкал. Отрицательные значения полученной разницы свидетельствуют о переоценке, положительные — о недооценке ст. снижения КЖ подростка по данной шкале. Проводились исследования, изучающие разногласия в оценке КЖ ребенком и его окружением. Например, по данным одних авторов, согласованность оценки КЖ выше при обследовании больного ребенка, чем здорового [16]. Другие исследователи сообщают, что родители недооценивают психологические аспекты КЖ ребенка чаще, чем физические [17].

Таблица 1

Изученные шкалы	Показатели КЖ подростков с повышением АД и ГС (M±δ)				Достоверность различий
	ГС (n=38)	ФГБХ (n=32)	ЛАГ (n=33)	САГ (n=36)	
	1	2	3	4	
Физическое функционирование	86,5±16,4	81,8±19,4	69,0±17,6	64,4±14,7	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	80,7±14,5	82,8±16,2	71,5±13,3	68,3±16,6	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Интенсивность боли	83,4±13,7	72,7±11,3	57,2±14,6	51,5±15,6	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
Общее здоровье	73,2±13,2	61,9±11,1	48,5±14,0	50,3±15,8	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
Физический компонент здоровья	80,5±12,4	76,8±14,9	59,5±16,7	56,2±17,4	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
Жизненная активность	81,6±15,7	61,2±16,3	51,3±14,1	69,7±12,4	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,01
Социальное функционирование	90,7±14,6	87,1±12,6	77,5±11,1	76,1±13,0	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	79,1±18,2	73,7±11,4	64,2±11,3	71,5±12,2	p ₁₋₃ <0,01
Психическое здоровье	77,5±13,8	69,8±14,7	66,8±12,2	73,9±16,1	p ₁₋₃ <0,01 p ₃₋₄ <0,05
Психический компонент здоровья	78,5±13,3	74,4±10,1	63,5±12,3	69,2±10,4	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,05

Материал и методы

Было изучено КЖ 101 подростков — основная группа (гр.) (ОГ) в возрасте 14-17 лет с разными формами ЭАГ, в т.ч. 62 юноши и 39 девушек. Диагноз выставлялся в соответствии с современными критериями [20]. Гр. сравнения (ГС) были 38 практически здоровых подростков, идентичных по возрасту и полу ОГ. В дальнейшем, в результате проведения подросткам с повышением артериального давления (АД) суточного мониторинга СМАД они были разбиты на три подгруппы [20]:

– Подростки (n=32) с феноменом “гипертонии белого халата” (ФГБХ), имеющие кратковременные подъемы АД, как правило, на фоне стрессовых ситуаций (в частности, самого факта измерения АД).

– Подростки (n=33) с лабильной АГ (ЛАГ), повышение АД у которых имело непостоянный характер.

– Подростки (n=36) со стабильной АГ (САГ), имеющие высокие значения АД в течение большей части сут.

С целью изучения КЖ у подростков был использован опросник MOS SF-36 на основании крупного исследования Medical Outcome Study, проведенного в США в 80-х годах XX века. Благодаря высокой специфичности и прогностической валидности в настоящее время MOS SF-36 является наиболее распространен-

ным инструментом изучения КЖ, используемым для популяционных и специальных исследований. Тест неоднократно применяли в исследованиях, посвященных ЭАГ, а также он может быть использован у подростков ≥14 лет. Было доказано, что Российская версия опросника обладает необходимыми психометрическими свойствами [17].

Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал, значение которых выражается в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому уровню КЖ. Шкалы MOS SF-36:

– физическое функционирование (ФФ), отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (ФН) — самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность (ФА) пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

– рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ) — влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность: работу, выполнение повседневных обязанностей. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

– интенсивность боли (ИБ) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

– общее состояние здоровья (ОЗ) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

– жизненная активность (ЖА) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

– социальное функционирование (СФ) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

– ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭ) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

– психическое здоровье (ПЗ), характеризует настроение в целом, наличие Д, Т, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в 2 показателя “физический компонент здоровья” и “психологический компонент здоровья”. Физический компонент здоровья — это ФФ, РФФ, ИБ, ОЗ. Психический компонент здоровья — это ПЗ, РФЭ, обусловленное эмоциональным состоянием, СФ, ЖА.

Статистическая обработка данных, проводилась при помощи параметрических критериев описательной статистики по тесту Стьюдента (с учетом характера распределения).

Результаты и обсуждение

Показатели КЖ, полученные при обследовании подростков разных гр, представлены в таблице 1. Были выявлены нарушения КЖ, отличающиеся при разных формах АГ.

ФФ, отражающее ст., в которой физическое состояние ограничивает выполнение ФН — подъем по лестнице, переноска тяжестей, физические упражнения и т. п., было достоверно снижено в гр. подростков со САГ и ЛАГ — 64,4 балла ($p < 0,01$) и 69,0 балла ($p < 0,01$), соответственно, vs 86,5 балла для ГС. В гр. подростков с ФГБХ (81,8 балла) снижение ФФ в сравнении с ГС статистически недостоверно. Снижение ФФ связано с усугублением клинических проявлений заболевания во время ФН.

Закономерны изменения по шкале РФФ, т. к. они взаимосвязаны. Данный аспект характери-

зует длительность и повседневность ограничения выполнения ФН, указывает на нарушения поведенческого характера, снижение социальной адаптации, вызванные снижением толерантности к физическому напряжению (ТФН). Показатели по этой шкале достоверно отличались от ГС у подростков с САГ и ЛАГ — 68,3 балла ($p < 0,01$) и 71,5 балла ($p < 0,01$), соответственно, и 80,7 для ГС, и не отличались от ГС в гр. ФГБХ (82,8 балла).

ИБ, как критерий, оценивающий частоту возникновения и силу болей, адаптации/дезадаптации к ней, а также ст. чувствительности имел ряд изменений у подростков с разными формами АГ. Данный показатель был снижен во всех изучаемых гр в сравнении с ГС 72,7 балла для ФГБХ ($p < 0,01$), 57,2 балла ($p < 0,01$) для ЛАГ, 51,5 балла ($p < 0,01$) для САГ и 83,4 балла в ГС значения данной шкалы в гр. подростков ЛАГ и САГ статистически не отличались друг от друга и были достоверно ниже показателя гр. ФГБХ.

ОЗ — это оценка человеком не только своего состояния здоровья в настоящий момент, но и перспектив лечения. Во всех изучаемых гр. этот показатель был ниже данных ГС (73,2 балла); показатели в гр. ЛАГ (48,5 балла) и САГ (50,3 балла) не отличались достоверно между собой и были достоверно ниже аналогичного показателя для подростков с ФГБХ (61,9 балла), ($p < 0,01$).

ЖА — это компонент психического здоровья, низкие показатели которого указывают на бессилие, утомление пациента. Значения этой шкалы у всех подростков с повышением АД были достоверно ниже ГС (81,6 балла), при этом ст. снижения не зависела от выраженности АГ. Наименьшие показатели были получены в гр. ЛАГ (51,3 балла, $p < 0,01$) и ФГБХ (61,2 балла, $p < 0,01$). В гр. САГ данный показатель составил 69,7 ($p < 0,01$) и был достоверно ($p < 0,01$) выше аналогичного показателя для подростков из гр. ЛАГ.

Сравнительный анализ СФ показал, что данный аспект КЖ, отражающий степень ограничения социальной активности (в первую очередь, общения), ниже показателей ГС (90,7 балла) в гр. подростков с САГ и ЛАГ — 76,1 балла ($p < 0,01$) и 77,5 балла ($t = 4,35$; $p < 0,01$), соответственно.

Ограничение в повседневной активности вследствие проблем в эмоциональной сфере, измеряемое шкалой РФЭ, отмечалось в гр. ЛАГ (64,2 балла) в сравнении с ГС (79,1 балла) ($p < 0,01$).

ПЗ было достоверно ниже контрольных значений только в гр. подростков с ЛАГ — 66,8 балла vs 77,5 балла ($p < 0,01$), значение было достоверно ниже, чем в гр. САГ ($p < 0,05$). Эта шкала характеризует клинически значимые депрессивные, тревожные переживания, психическое неблагополучие.

Изучение КЖ у подростков с разными формами АГ показывает его значительное снижение по шкалам, характеризующим как психическое, так

Таблица 2

Расхождение в оценке КЖ подростка, данной его родителями и самим подростком (M±δ)

Изученные шкалы	ГС (n=38)	ФГБХ (n=32)	ЛАГ (n=33)	САГ (n=36)	Достоверность различий
	1	2	3	4	
Физическое функционирование	5,9±3,2	- 6,9±3,7	- 6,3±2,6	-10,3±3,2	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	6,6±4,6	- 7,4±3,0	- 8,9±4,1	- 7,7±4,1	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Интенсивность боли	6,1±5,9	9,2±5,4	7,9±5,8	6,7±5,0	-
Общее здоровье	3,9±2,9	5,0±3,3	4,8±3,0	5,6±4,1	-
Жизненная активность	5,5±3,4	7,3±3,7	11,6±4,7	7,9±4,5	p ₁₋₃ <0,01
Социальное функционирование	4,9±2,3	8,4±5,2	13,0±6,6	10,3±5,1	p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	4,5±2,4	6,6±3,9	5,2±3,7	7,9±4,8	-
Психическое здоровье	5,3±3,6	9,5±2,8	11,2±3,4	7,2±5,1	t=5,45; p ₁₋₂ <0,01 t=5,40; p ₁₋₃ <0,01

и физическое здоровье. Ст. снижения КЖ и количество затронутых шкал зависит от формы заболевания. Как выяснилось, в наибольшей степени снижение КЖ характерно для подростков с ЛАГ: оно наблюдалась по всем восьми шкалам, в то время как у подростков со САГ достоверно ниже ГС были только 6 из 8 изученных шкал. Как правило, наименьшие значения по шкалам, характеризующим физическое здоровье, отмечались в гр. подростков со САГ. Однако при этом статистически они неотличимы от показателей подростков с ЛАГ, т.е. лабильная форма АГ связана с таким же снижением ФФ, как и стабильная форма. В то же время, наименьшие значения по шкалам психического здоровья отмечались в гр. подростков с ЛАГ, причем по шкалам ЖА и ПЗ эти отличия были достоверными при сравнении с гр. САГ.

Таким образом, можно сделать вывод, что форма АГ, а, следовательно, и “соматическая” ст. тяжести заболевания, не является ведущим фактором, определяющим КЖ подростка. Пациенты с ЛАГ имели такое же снижение ФФ, как и подростки со САГ, а по показателям психического функционирования — более низкие значения.

При сравнении суммарных показателей КЖ — физического и психического компонентов здоровья, обозначенные выше тенденции, становятся более наглядными. Физический компонент здоровья подростков с САГ и ЛАГ близки по значению и достоверно ниже ГС — 56,2 балла (p<0,01) и 59,5 балла (p<0,01) vs 80,5 балла в ГС, а данный показатель для гр. ФГБХ (76,8 балла) статистически не отличается от ГС. Психический компонент здоровья достоверно снижен в гр. САГ и ЛАГ (69,2 балла (p<0,01) и 63,5 балла (p<0,01), соответственно, vs 78,5 балла в ГС), при этом минимальный показатель

отмечен у подростков с ЛАГ, а в гр. ФГБХ он не отличается от ГС (74,4 балла).

Имеющиеся отличия в КЖ между подростками с САГ и ЛАГ, указывают на разную степень вовлечения психоэмоционального фактора в развитии АГ у этих гр. больных. У подростков с ЛАГ обнаружено худшее КЖ, чем у подростков с САГ, в основном за счет шкал психического функционирования, что отражает субъективные, психологические причины неблагополучия пациента. Вероятно, это позволяет в некоторой ст. разграничить механизмы повышения АД у подростков с САГ и ЛАГ: если генез АГ в первом случае является истинно эссенциальным, то для подростков с ЛАГ больше характерно “стресс-индуцированное” повышение АД. Мысль о том, что так называемые “начальные” формы АГ, связанные с непостоянной (лабильной) гипертонической нагрузкой, характерны для стресс-индуцированной АГ, ранее высказывалась [18]. Интересен и тот факт, что более высокая невротизация у больных ЛАГ, чем САГ сохраняется и во взрослом состоянии [19], вероятно, это указывает на то, что данная тенденция не является временной, характерной только для подросткового возраста.

Была изучена разница в оценке КЖ подростка, данной его родителями и самим подростком. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Достоверные отличия от ГС в исследуемых гр. получены по ряду шкал. Достоверные отличия получены по шкале ФФ, в ГС разница в оценке составила 5,9 балла, в то время как в гр. ФГБХ -6,9 балла (p<0,01), в гр. ЛАГ -6,3 балла (p<0,01), а в гр. САГ -10,3 балла (p<0,01). По шкале РФФ разница с ГС (6,6 баллов) также была достоверной и составила -7,4 балла (p<0,01), в гр. ФГБХ, -7,7 балла (p<0,01) в гр. ЛАГ и -8,9 балла (p<0,01) в гр. САГ.

Достоверными были отличия для гр. ЛАГ и САГ от ГС по шкале СФ — 4,9 балла в ГС и 13,0 ($p < 0,01$) и 10,3 ($p < 0,01$) для гр. ЛАГ и САГ, соответственно. Выше ГС (5,5 баллов) были различия оценки по шкале ЖА для подростков гр. ЛАГ (11,6 баллов, $p < 0,01$) и по шкале психического здоровья: 11,2 ($p < 0,01$) и 9,5 балла ($p < 0,01$) для подростков гр. ЛАГ и ФГБХ, соответственно, и 5,3 балла в ГС.

Заключение

Таким образом, при анализе согласованности родителей и подростка в оценке КЖ последнего выявляются две отчетливые тенденции: переоценка родителями тяжести состояния подростка по ФФ при любой форме АГ (отрицательные значения “proх-рproblem”) и недооценка эмоционально-психических проблем. Особенно отчетливы эти явления в гр. подростков с ЛАГ, здесь получена максимальная (и по значениям, и по количеству шкал) несогласован-

ность в оценке психического компонента здоровья подростка. При этом родители, как правило, в целом адекватно оценивают болевые ощущения и общее состояние здоровья подростка с любой формой АГ.

КЖ у подростков с различными уровнями АД снижено по сравнению со здоровыми подростками. В наименьшей ст. эти изменения выражены у подростков с ФГБХ. У подростков с ЛАГ отмечаются наихудшие показатели, выражающиеся в снижении и физического, и психического функционирования пациента. Это указывает на большую ст. вовлечения психосоматических механизмов в патогенез АГ и необходимость привлечения психиатра или клинического психолога к лечению подростков с ЛАГ. У подростков с САГ отмечается в большей степени нарушение ФФ. Родители подростков с АГ, как правило, переоценивают тяжесть нарушения физического здоровья своих детей и недооценивают — психического.

Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО “ОЛМА Медиагруп” 2007; 315 с.
2. Tanaka H, Borres M, Thulesius O, et al. Evidence of decreased sympathetic function in children with psychosomatic symptoms. Clin Auton Res 2002; 12(6): 477-82.
3. Ковшова О.С. Артериальная гипертония подростков: психосоматический аспект. Автореф дис докт мед наук. Москва 2002.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007; 1: 4-7.
5. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков. Рос педиатр ж 1998; 2: 16-20.
6. Розанов В.Б., Александров А.А., Шугаева Е.Н. и др. Результаты десятилетнего проспективного исследования для оценки трекинга и детрекинга артериального давления у мальчиков-подростков. Леч дело 2006; 3: 47-54.
7. Чутко Л.С., Фролова Н.Л. Психовегетативные расстройства в клинической практике. СПб.: Олма 2005; 176 с.
8. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смугевич А.Б. и др. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 1: 48-54.
9. Смугевич А.Б. Депрессия в общей медицинской практике. М 2000; 154 с.
10. Bruce J, James F. Depression, anxiety increase risk of hypertension. Psychosom Med 2000; 62: 188-96.
11. Колгудаева Л.А. Артериальная гипертония у подростков и лиц молодого возраста: особенности клинического течения, нейровегетативная регуляция и психоэмоциональный статус. Автореф дис канд мед наук. Иваново 2006.
12. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика 2005; 536 с.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-МЕД 2004; 180 с.
14. Винярская И.В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий. Автореф дис докт мед наук. Москва 2008.
15. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: ЭЛБИ 1999; 196 с.
16. Eiser C, Morse R. Can parents rate their children's health-related quality of life? Results of systematic review. Qual Life Res 2001; 10: 347-57.
17. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование КЖ в педиатрии. М.: Издание Российской академии естественных наук 2008; 104 с.
18. Соколов Е.И., Остроумова О.Д., Первичко Е.И. и др. Психологические и гемодинамические особенности больных артериальной гипертензией при эмоциональном стрессе. Артер гипертенз 2005; 1: 29-33.
19. Лака Г.А. Возможности психорелаксационной терапии в лечении начальных форм гипертонической болезни и ее влияние на психоэмоциональный статус и мозговую гемодинамику у женщин в условиях промышленного производства. Автореф дис канд мед наук. Томск 1995.
20. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактики АГ у детей и подростков (второй пересмотр) ВНОК и АКДР (2008 год). [Электронный ресурс]. Режим доступа, свободный <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6036>

Поступила 01/07-2010

Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертонией в перименопаузе

М.М. Хабибулина

МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр»; ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава. Екатеринбург, Россия;

Left ventricular structure and geometry, peripheral artery endothelium-dependent vasodilatation, antihypertensive effect of ACE inhibitors, and hormone replacement therapy in premenopausal women with arterial hypertension

М.М. Khabibulina

Yekaterinburg Clinical and Diagnostic Centre; Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Изложить опыт 7-месячного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (лизиноприла) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (фемостон), изменения структурно-геометрических показателей левого желудочка (ЛЖ) сердца, эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) периферических артерий, артериального давления (АД), клинические проявления перименопаузы у женщин с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. 84 женщины с АГ 2 степени в перименопаузе с ЭЗВД периферических артерий, гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Группа (гр.) I — 47 женщин, средний возраст 48,6 лет, жалобы на ночной гипергидроз, приливы. Гр. II — 37 женщин, средний возраст 53,2 года, жалобы на гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, настроение. II гр. получала лизиноприл по 10 мг/сут. и фемостон 2/10/2 мг; I гр. — лизиноприл в той же дозе и препарат-плацебо. Контроль за состоянием больных: измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, тест ЭЗВД, эхокардиография (ЭхоКГ) проводились до, во время и через 7 мес. после лечения.

Результаты. Прием лизиноприла у женщин с АГ в период перименопаузы имеет хороший антигипертензивный эффект, может приостановить развитие ГЛЖ; дилатацию левых отделов сердца.

Заключение. Препараты положительно влияют на дисфункцию эндотелия периферических артерий, хорошо переносятся. Фемостон сочетается с кардиотропной терапией и эффективен в терапии клинических проявлений у женщин с АГ в период перименопаузы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, перименопауза, структурно-геометрических показателей левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация, лизиноприл, фемостон.

Aim. To summarize the data on the 7-month treatment with ACE inhibitors (lisinopril) and hormone replacement therapy, HRT (femoston) – in particular, the effects on left ventricular (LV) structure and geometry, peripheral artery endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), blood pressure (BP), and clinical perimenopausal symptoms – in premenopausal women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 84 premenopausal women with Stage II AH and LV myocardial hypertrophy (LVH). Group I (47 women; mean age 48,6 years). The clinical symptoms included nighttime hyperhidrosis and hot flashes. In Group II (37 women, mean age 53,2 years). The clinical symptoms in Group II

©Хабибулина М.М., 2011
e-mail: mmk@edc.nexcom.ru

[Хабибулина М.М. — доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГОУ ВПО УГМА]

participants included hyperhidrosis, hot flashes, malaise, and dysphoria. Group II received lisinopril (1– mg/day) and femoston (2/10/2 mg); Group I was administered lisinopril in the same dose and placebo. Clinical examination, the measurement of BP and heart rate (HR), ECG, EDVD assessment, and echocardiography (EchoCG) were performed at baseline, during the treatment, and 7 months after the end of the treatment.

Results. Lisinopril therapy demonstrated a good antihypertensive effect in premenopausal women with АН, while also preventing the progression of LVH and dilatation of left heart chambers.

Conclusion. The studied medications improved peripheral artery endothelial function and were well tolerated. Femoston was highly compatible with cardiac therapy and effectively reduced clinical symptoms in premenopausal women with АН.

Key words: Arterial hypertension, premenopause, left ventricular structure and geometry, endothelium-dependent vasodilatation, lisinopril, femoston.

В последние годы появились исследования, в которых большое значение в возникновении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) придается нарушению функции эндотелия (ЭФ) [2,4,10,34]. У пациенток с АГ в период пременопаузы увеличивается продукция эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, что вызывает повышение артериального давления (АД) и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Поскольку происходит снижение уровня эстрогенов, можно предположить, что подъем АД в пременопаузе может быть в какой-то степени обусловлен снижением продукции эстрадиола [7,11,16,17,25]. Доказано, что эстрадиол и прогестерон снижают общее периферическое сопротивление (ОПСС) артериол при помощи эндотелий-зависимых механизмов воздействия на сосудистый тонус. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может, наряду с другими факторами, приводить к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в пременопаузе.

Большинство работ посвящено оценке эффективности терапии у женщин с АГ старшего возраста в постменопаузальный период [3,9,12,19,33,35], тогда как значительно меньше внимания уделяется этой проблеме у женщин с АГ в пременопаузе.

В настоящее время в распоряжении практического врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении обратное развитие гипертрофии, наиболее эффективными из которых признаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5,6,8,14,15,23]. На ЭД оказывают положительное влияние ИАПФ [27] и заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [24,26,34]. ЗГТ применяется гинекологами-эндокринологами для лечения менопаузальных симптомов, улучшения качества жизни (КЖ) женщин в менопаузальном периоде [20].

Цель настоящего исследования — изучить изменения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), уровень АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) периферических артерий, клинические проявления под влиянием терапии лизиноприлом и фемостоном у женщин с АГ в период пременопаузы.

Дизайн исследования

В исследование на условиях добровольного информированного согласия были включены 84 женщины с АГ 2 степени (ст.) с ЭЗВД периферических артерий в период пременопаузы; возраст 45–55 лет, средний возраст $50,3 \pm 4,2$ лет, нарушение ритма и характера менструаций, прогрессирующим в динамике (за 7 мес.) снижением уровня эстрадиола (среднее значение $0,21 \pm 0,05$ пкг/мл) и прогрессирующим повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови (среднее значение $24,84 \pm 1,17$ МЕ/мл). Длительность заболевания АГ составляет в среднем $10,3 \pm 1,7$ лет.

Всем женщинам проводили тест ЭЗВД по методу Celemajer DS (1999) [21], на ультразвуковом аппарате Acuson 128 XP/10 (USA) линейным датчиком с частотой 10MHz до и после лечения. ЭД периферических артерий при проведении теста ЭЗВД прирост диаметра (D) плечевой артерии (ПА) оказался $< 10\%$, ниже нормального, до проводимой терапии была обнаружена у всех 84 пациенток.

У всех женщин диагностирована ГЛЖ; критерием ее являлось наличие двух из трех показателей: гипертрофия стенок ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу и/или толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу $\geq 1,1$ см, увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ≥ 210 г; индекс ММЛЖ ≥ 109 г/м² для женщин [18].

Далее на основании клинико-лабораторных данных все исследуемые пациентки с АГ в период перименопаузы были разделены на две группы (гр.). Гр. I составили 47 женщин, средний возраст $48,6 \pm 3,8$ лет, с АГ в периоде пременопаузы с ЭД периферических артерий. Средний уровень систолического АД (САД) $171,77 \pm 2,91$ мм рт.ст. и средний уровень диастолического АД (ДАД) $99,2 \pm 0,75$ мм рт.ст., предъявлявшие жалобы на ночной гипергидроз, приливы. Среднее значение уровня эстрадиола в крови $0,22 \pm 0,04$ пкг/мл; среднее значение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови $22,87 \pm 1,12$ МЕ/мл. В гр. II вошли 37 женщин, средний возраст $53,2 \pm 3,3$ года, с АГ в период пременопаузы с ЭД периферических артерий. Средний уровень САД $168,06 \pm 2,19$ мм рт.ст. и средним уровнем ДАД $99,44 \pm 0,77$ мм рт.ст., предъявлявшие жалобы на гипергидроз, приливы, практически постоянное плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита. Уровень эстрадиола постепенно снижался (среднее значение $0,19 \pm 0,03$ пкг/мл) и прогрессировало повышение уровня ФСГ в крови (среднее значение $25,94 \pm 1,28$ МЕ/мл). Пациентки, составившие клинические гр., были сопоставимы по тяжести течения и продолжительности АГ. В исследование не вошли пациентки с ишемической

Динамика САД и ДАД на фоне лечения лизиноприлом у женщин с АГ в период менопаузы

Группа	Показатель	Исходно	Через 7 мес.	p
Гр. I	САД, мм рт.ст.	171,77 ± 2,91	126,97±7,04	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	99,2 ± 0,75	87,93±5,84	<0,0001
Гр. II	САД, мм рт.ст.	168,06 ± 2,19	128,91±9,12	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	99,44 ± 0,77	89,94±6,56	<0,0001

болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией.

При установлении диагноза АГ 2 ст. после короткого “отмывочного” периода (3 сут.), в течение которого антигипертензивные препараты (АГП) назначались лишь по жизненным показаниям, во II гр. женщин началась терапия лизиноприлом, по 10 мг/сут. однократно и был назначен фемостон 2/10/2 мг 17в эстрадиола и 10 мг дигидрогестерона. I гр. получала лизиноприл в той же дозе и препарат-плацебо.

У всех женщин собирали полный анамнез, проводили обязательное обследование, включающее маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, взятие мазков, в т.ч. и на онкоцитологию. Фемостон в качестве ЗГТ назначался врачом-гинекологом при наличии показаний, и после исключения возможных противопоказаний. Контроль за состоянием больных, измерение АД по методу Короткова в положении сидя трижды, фиксируя в протоколе средние показания; частота сердечных сокращений (ЧСС) — аналогичным образом по пульсу и аускультативно (дополнительно женщины вели дневники по АД, в которых фиксировали значения АД и ЧСС утром и вечером), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили 2 раза в мес.

Всем пациенткам выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения, на фоне контролируемой терапии и через 7 мес. лечения. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP10(USA) векторным датчиком с частотой 2,5MHz по общепринятой методике.

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Данные представлены в виде средних арифметических величин и средней ошибки ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивный эффект при терапии лизиноприлом регистрировали у женщин обеих гр. к 8-10 сут. лечения. К концу 2-2,5-недельного курса лечения САД и ДАД нормализовались и сохранялись на нормальном уровне до конца наблюдения (таблица 1).

При сравнении показателей САД и ДАД в I и II гр. достоверных различий до и после лечения выявлено не было.

Выраженные клинические симптомы: гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита были снижены

во II гр. к 10-14 сут. лечения, и купированы в течение 3-4 нед.; в I гр. отмечалась положительная динамика в отношении ночной потливости и приливов.

Прием препаратов больными переносился хорошо, незначительные побочные явления (ПЯ) наблюдались в 7 % случаев: тошнота, сухость во рту; которые не требовали отмены препаратов, т.к. не ухудшали КЖ женщины и не вызывали негативного отношения к приему препаратов.

Результаты ЭхоКГ женщин I и II гр. свидетельствовали о том, что до начала терапии у пациенток в обеих гр. были структурно-геометрические особенности левых отделов сердца, а также признаки диастолической дисфункции.

У женщин II гр. выявлялись увеличение средних значений толщины стенок (ТСЛЖ) и ИММЛЖ при умеренно выраженной его дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Под влиянием терапии у пациенток в целом наблюдалась благоприятная тенденция к уменьшению ГЛЖ, дилатации и улучшению диастолической функции. Под влиянием лечения в 39,7 % случаев у женщин I гр. и 33,7 % случаев во II гр. наблюдалось улучшение показателей в течение 4 мес. В 7,2 % случаев в I гр. женщин и в 10,1 % случаев II гр. не отмечено динамики показателей ни систолической, ни диастолической функций ЛЖ. У оставшихся пациенток двух гр. динамика ряда показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛЖ, достигала статистической значимости через 7 мес. терапии, и наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение значений соотношения инт.А/инт.Е трансмитрального потока и инт.А/общий интеграл потока (таблица 2).

При сравнении показателей структурно-геометрических изменений ЛЖ между I и II гр. достоверные различия до и после лечения отсутствовали.

Улучшение ЭФ на фоне постоянной терапии в I гр. отмечено в 42,3 % случаев, а во II гр. в 64,7 %; при проведении теста ЭЗВД прирост Д ПА укладывался в границы нормативных значений (прирост > 10 %) после лечения.

Способность ИАПФ улучшать ЭФ и тормозить атерогенез впервые продемонстрирована в клиническом исследовании TREND (Trial on Reversing Endotelial Dysfunction), результаты которого подтвердили данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелий-модулиру-

Таблица 2

Гемодинамические эффекты лечения лизиноприлом у женщин I и II гр.

Показатель	I гр.		II гр.	
	До лечения	Через 7 мес.	До лечения	Через 7 мес.
ИММЛЖ, г/м ²	109,80±4,78	78,34±10,21***	118,75±5,32	81,44±12,31***
ТМЖП, см	1,31±0,02	1,20±0,02**	1,34±0,06	1,28±0,03
ТЗСЛЖ, см	1,32±0,01	1,2±0,04*	1,32±0,03	1,2±0,02*
МС	130,66±5,36	103,17±4,72**	128,94±8,8	108,46±8,4*
КДОИ, Мл/м ²	79,50±3,61	72,99±4,6	83,42±6,77	79,22±8,92
КСОИ, Мл/м ²	30,96±2,85	24,84±3,20*	30,82±5,90	30,47±6,66
ИнтА/инт Е	1,91±0,03	1,67±0,02*	1,96±0,01	1,71±0,2*
ИнтА/общ.инт.пот	0,70±0,02	0,59±0,01*	0,78±0,01	0,61±0,06*

Примечание: достоверные различия до лечения и через 7 мес. внутри гр.: * – p<0,05; ** – p<0,01; ***p<0,001; КДОИ, КСОИ – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (индексы) ЛЖ.

ющих и антиатеросклеротических свойств [27]. При ЭД у женщин с АГ в период перименопаузы ремоделирование сосудистой стенки может наступить из-за дефицита эстрогенов, который оказывают отрицательное влияние на сосудистую стенку, к тому же эндотелий сосуда постоянно испытывает нагрузку давлением и повреждается из-за высокого АД; оксид азота (NO), который эндотелий секретирует для расширения просвета сосудов, не выделяется в нужном количестве (развивается дефицит NO), увеличивается жесткость, сосуд теряет эластичность, не может достаточно расширяться, снижается доставка кислорода, развивается ишемия.

У женщин при снижении функции яичников регистрируется более высокий уровень САД и ДАД. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [30]. Влияние дефицита эстрогенов на уровни АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений опосредовано различными механизмами: уменьшением эластичности артерий [31], подавлением превращения ангиотензина I в ангиотензин-II, а также повышением активности ренина при наступлении менопаузы [29], уровня эндотелина (ЭТ) в плазме [26]. Известно, что в основе наиболее клинически значимых фармакологических эффектов ИАПФ лежит их способность снижать активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, оказывая, таким образом, подавляющее влияние на функционирование ренин-ангиотензиновой системы [1,22]. Высокая эффективность АГТ у женщин старших возрастных гр. достигалась ИАПФ, это подтверждено в широкомасштабном исследовании MADAM (Моеxipril as Antihypertensive Drug After Menopause) и ряде др. работ [19,32]. Имеются данные об эффективности лизиноприла у женщин с АГ и климактерическим синдромом [13]. Благоприятное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, в т.ч. “Исследования здоровья медсестер”, результаты которых свидетельствуют о снижении на 30-40 % риска ССЗ при применении ЗГТ [24].

Международное Общество по Менопаузе [28] было первой организацией, которая выступила “в защиту” ЗГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. ЗГТ назначается, прежде всего, для лечения клинических симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе и нет никаких причин отказывать в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются. Терапия эстрогенами является безопасной, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она повышает КЖ у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск ССЗ. Необходимы дальнейшие исследования для определения идеальной дозы, типа, пути введения гормональных препаратов и продолжительности ЗГТ, ее сочетание с кардиотропной терапией для получения максимальных преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы [20].

Исследование показало, что фемостон хорошо сочетается с кардиотропной терапией, хорошо переносится женщинами и является эффективным препаратом в терапии выраженных менопаузальных нарушений у женщин с АГ. В I гр., где были менее выражены нейровегетативные нарушения и назначен препарат-плацебо вместо ЗГТ, тоже получена положительная динамика этих симптомов. Возможно, это подтверждает мнение о том, что должен быть индивидуальный подход к каждой пациентке, и не следует торопиться с назначением ЗГТ особенно в самый начальный “переломный” период — менопаузу. И, конечно, нет сомнений в том, что наблюдать женщину в период менопаузы, особенно с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, с АГ), следует совместно гинекологу и кардиологу, т. к. именно в этот период еще можно предотвратить осложнения с помощью АГП, которые могут привести к регрессу АГ, ЭД и улучшить КЖ женщины.

Полученные данные свидетельствуют о том, что лизиноприл является высокоэффективным средством лечения АГ. У всех пациенток исследования использование этого препарата позволило

получить хороший антигипертензивный эффект. У каждой третьей пациентки I гр. и каждой четвертой пациентки II гр. улучшились структурно-геометрические показатели ЛЖ в систолу и диастолу.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Москва 2002; 86 с.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. ММЖ 2001; 3: 202-9.
3. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка. Кардиоваск тер профил 2004; 3(6) часть 2: 15-9.
4. Винник Т.А. Дисфункция эндотелия у больных ГБ в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. С.-Пб. Гос Мед Ун-т им.П.Павлова 2002; 21.
5. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД. Пробл женс Здор 2007; 2:1-8.
6. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Щукина Е.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями. Тер архив 1995; 8: 65-7.
7. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Пробл эндокрин 1999; 43: 45-53.
8. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. Сердце 2002; 4: 192-4.
9. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ. Лечеб дело 2007; 2: 2-7.
10. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии. Воен мед ж 2002; 5: 29-35.
11. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин. РМЖ 1997; 3: 5-9.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО "МИА" 2002; 448 с.
13. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме. Человек и лекарство: тезисы докладов X Российского национального конгресса. Москва 2003; 256.
14. Постникова С.Л. ИАПФ в кардиологической практике. РМЖ 2004; 12 (7): 496-500.
15. Профилактика, диагностика и лечение АГ. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; Прил.: 1-19.
16. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии) в кн. "Медицина климактерия", изд. "Литера" 2006; 217-74.
17. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Рук.-во для врачей. Екатеринбург 2000; 384 с.
18. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издатдом Видар-М 2008; 512 с.
19. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моксиприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы. Кардиология 1999; 39(1): 48-53.
20. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons med 2008; 10(6): 5-18.
21. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in adults at risk atherosclerosis. Lancet 1997; 340: 1111-5.
22. 2003 European Society of hypertension — European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
23. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J, et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patients Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1999; 126 (10): 761-7.
24. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 2006; 15: 35-44.
25. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 357-65.
26. Komansumoto S. Changers in the level of endothelin — 1 with aging. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1997; 32: 664-9.
27. Mancini GB, Henry GC. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinalapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 1999; 94: 258-65.
28. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 195-6.
29. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37(5): 1199-208.
30. Staessen J, Ginocchio G. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997; 11: 507-14.
31. Staessen J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. J Hum Hypertens 2002; 15(8): 511-8.
32. Stimpel M. Antihypertensive treatment in menopausal women — results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic. Cardiology 1998; 89(4): 271-6.
33. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. New Engl J Med 1998; 322: 1350-6.
34. Vane JR, Anggard EE, Battling RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. New Engl J Med 1997; 323: 27-36.
35. Zabalgoitia M, Rahman SNV, Haley WE, et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension. Am J Cardiol 1997; 80: 648-54.

Поступила 17/11-2009

Эргометрические принципы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии

А.В. Бурсиков*, Е.Ш. Валиулина, Л.Н. Бирцева

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". Иваново, Россия

Ergometric principles of cardiovascular function assessment in arterial hypertension

A.V. Bursikov*, E.Sh. Valiulina, L.N. Birtseva

Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia

Цель. Изучить гемодинамические и эргометрические показатели у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 ст. при стандартизированной дозированной физической нагрузке (ФН) на велоэргометре и их соответствие метаболическим потребностям организма.

Материал и методы. Обследованы 80 мужчин в возрасте 18-59 лет с АГ 1 и 2 ст. и 25 практически здоровых мужчин сопоставимой массы тела. Всем проведена стандартизированная нагрузочная проба на велоэргометре по ступенчато возрастающей методике до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений или критериев, лимитирующих продолжение ФН: чрезмерного повышения АД, одышки, усталости.

Результаты. Получено достоверное увеличение потребления кислорода миокардом в покое и при выполнении стандартизированной ФН, не адекватное метаболическим потребностям организма. Определены количественные, различные при разных ст. АГ гемодинамические — величины систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и эргометрические — двойное произведение (ДП), прирост ДП, индекс нагрузки давлением, сердечный нагрузочный индекс, критерии, характеризующие работу миокарда по преодолению периферического сопротивления и его функциональное ремоделирование.

Заключение. Потребление миокардом кислорода у пациентов с АГ 1 и 2 ст. при стандартизированных по мощности ФН выше, чем у здоровых лиц, не адекватно метаболическим потребностям организма и возрастает при увеличении ст. АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, велоэргометрическая проба, двойное произведение.

Aim. To investigate hemodynamic and ergometric parameters and their agreement with metabolic demand during veloergometry in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 80 18-59-year-old men, with Stage I-II AH were examined, together with 25 healthy men of comparable body weight. All participants underwent standard veloergometry, with achievement of sub-maximal heart rate (HR), or development of test-termination criteria, such as excess blood pressure (BP) elevation, dyspnoea, or fatigue.

Results. A significant increase in myocardial oxygen consumption, disagreeing with metabolic demand, was observed both at rest and during veloergometry test. The qualitative criteria reflecting myocardial workload due to peripheral vascular resistance and functional myocardial remodelling were developed. These criteria differed at different AH stages, and included hemodynamic parameters (levels of systolic and diastolic BP) and ergometric characteristics (double product and its increase, pressure load index, and cardiac load index).

Conclusion. In Stage I-II AH patients, myocardial oxygen consumption during standard veloergometry was significantly higher than in healthy individuals, disagreed with metabolic demand, and increased with AH progression.

Key words: Arterial hypertension, veloergometry, double product.

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (4932) 294897

e-mail: a.v.bursikov@mail.ru

[Бурсиков А.В. (*контактное лицо), Валиулина Е.Ш., Бирцева Л.Н.; кафедра пропедевтики внутренних болезней].

Основной критерий диагностики артериальной гипертонии (АГ) — измерение и оценка артериального давления (АД) в условиях покоя [1,2]. Однако уровень АД в покое не позволяет предусмотреть характер его изменения в условиях активной жизнедеятельности, что становится актуальным в последнее время при выделении АГ белого халата, маскированной АГ, АГ на рабочем месте, стресс-индуцированной АГ [3,4,5]. Интенсивные физические нагрузки (ФН) увеличивают риск инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [6]. При нормальном АД в покое гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) может регистрироваться или персистировать [7]. При длительном наблюдении общая смертность была увеличена у пациентов с повышением АД и его чрезмерным повышением при ФН, но не повышением АД покоя изолированно [8]. Длительные проспективные исследования показали, что ИМ развивается в 1,7-2 раза чаще у пациентов, которые имеют чрезмерное повышение АД при ФН, чем при его нормальной реакции [9,10]. В то же время не вызывает сомнения, что сущность АГ как болезни заключается именно в нарушении процессов сердечно-сосудистой регуляции [11]. В Европейских рекомендациях 2007 отмечены потенциальная значимость и вклад чрезмерного повышения АД при ФН в сердечно-сосудистый риск, особенно при небольшом повышении АД, когда решение о терапевтическом вмешательстве вызывает трудности [12].

В большинстве работ, посвященных нагрузочному тестированию при АГ, оценивались изменения АД при определенных градациях ФН [13-15], но не проводилась оценка состояния гемодинамики с точки зрения ее адекватности метаболическим потребностям организма в целом. Величина потребляемого миокардом кислорода при возрастающих ФН, выраженная в величинах двойного произведения (ДП), является точно воспроизводимым количественным показателем [16,17]. Энергозатраты организма в целом (метаболическая стоимость работы) — кратность количества кислорода, используемого на высоте ФН к его количеству, используемому в состоянии покоя, обозначаемая как число метаболических единиц. Метаболическая стоимость работы определяется ее мощностью, а также полом и весом пациента [18]. Оценка изменений гемодинамики с точки зрения метаболических потребностей организма дополняет оценку функционального состояния пациента [19].

Цель исследования — изучить гемодинамические и эргометрические показатели у пациентов с АГ 1 и 2 степени (ст.) при стандартизированной дозированной ФН и их соответствие метаболическим потребностям организма.

Материал и методы

Обследованы 80 мужчин в возрасте 18-59 лет, средняя масса тела (МТ) $78,2 \pm 2,0$ кг, не получавших на время

включения в исследование регулярной антигипертензивной терапии (АГТ). У 60 пациентов установлена АГ 1 ст. по критериям ВНОК (2004), их средний возраст $33,2 \pm 1,6$ лет, средняя длительность повышения АД $1,5 \pm 0,1$ года. Из них у 6 пациентов было повышено только систолическое АД (САД), у 8 — только диастолическое АД (ДАД), остальные имели систолодиастолическую АГ. II гр. составили пациенты с АГ 2 ст. — 20 мужчин, средний возраст которых $46,0 \pm 2,7$ года, средняя длительность повышенного АД $6,7 \pm 1,5$ лет. Преобладали пациенты с ДАД 100-109 мм рт.ст. и САД 1 ст. Пациенты с другой сердечно-сосудистой патологией исключались из исследования. Контрольную гр. (ГК) составили 25 практически здоровых мужчин сопоставимого веса ($73,4 \pm 2,0$ кг) и сопоставимого с I гр. возраста ($29,5 \pm 2,0$ года) и нормальным уровнем АД. Пациенты с АГ 3 ст. в исследовании не участвовали.

Для оценки реакции основных гемодинамических и эргометрических показателей проведена проба с дозированной ФН на велоэргометре "Ритм". Нагрузка проводилась по непрерывно возрастающей ступенчатой методике, начиная с 50 Вт и увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 мин. Величины САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по ЭКГ регистрировались в исходном состоянии, на 3 мин выполнения каждой ступени нагрузки, а также 1, 4, 7 мин восстановительного периода. Критерием прекращения пробы являлось достижение субмаксимальной ЧСС или появление признаков, свидетельствующих о достижении предела толерантности к ФН (ТФН): чрезмерного повышения АД ($220/120$ мм рт.ст.), одышки, усталости. При выявлении признаков коронарной недостаточности пациенты исключались из исследования. Противопоказания для проведения исследования определяли, исходя из критериев ACC/AHA 1997, 2002 [19,20].

В исходном состоянии, на 3 мин выполнения каждой ступени ФН, 1, 4, 7 мин отдыха рассчитывалось ДП по формуле $ДП = (ЧСС \cdot САД) / 100$, в конце каждой ступени ФН рассчитывались прирост ДП (ПДП) как разница между ДП на ступени нагрузки и в покое, индекс ФН давлением (ИНД), как отношение прироста САД к приросту ДП на данной ступени нагрузки по сравнению с предыдущей, сердечный нагрузочный индекс (СНИ) как отношение ДП к мощности ФН в ваттах. Метаболические потребности организма при выполнении работы определенной мощности оценивались по критериям, разработанным комитетом по нагрузке и реабилитации Американской ассоциации сердца с учетом пола и веса пациентов [21].

Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Excel 7.0 и стандартного пакета статистических программ для Windows XP. Результаты представлены в виде средних значений со стандартной ошибкой ($M \pm m$). Значимость различий для независимых переменных оценивали по t-критерию Стьюдента. За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с АГ 1 ст. ТФН в среднем составила $116,3 \pm 3,1$ Вт, что ниже, чем в контроле — $139,0 \pm 3,8$ Вт ($p < 0,001$), но более чем у половины

Таблица 1

Динамика гемодинамических и эргометрических показателей при стандартизованной ФН у пациентов с АГ 1 и 2 ст. и здоровых лиц (M±m)

Нагр.	Показатель	АГ 1 ст.	ГК	p ₁	АГ 2 ст.	p ₂	p ₃
покой	ЧСС	81,9±1,8	78,0±2,2	-	80,1±2,5	-	-
	САД	137,3±1,1	123,2±1,3	p<0,001	154,4± 3,5	p<0,001	p<0,001
	ДАД	87,3±0,8	78,5±0,8	p<0,001	98,7±1,1	p<0,001	p<0,001
	ДП	112,4±2,6	96,3±2,9	p<0,001	131,8±4,9	p<0,001	p<0,05
50Вт	ЧСС	115,2±1,8	104,0±2,4	p<0,001	113,7±2,4	p<0,001	-
	САД	172,2±2,3	137,4±1,4	p<0,001	195,0±4,7	p<0,001	p<0,001
	ДАД	86,3±1,7	74,4±2,1	p<0,001	98,8±2,0	p<0,001	p<0,001
	ДП	199,7±5,2	142,9±3,4	p<0,001	222,1±7,5	p<0,001	p<0,01
	Пдп 50	89,1±4,4	46,7±2,7	p<0,001	97,2±6,2	p<0,001	-
	СНИ	3,99±0,10	2,86±0,06	p<0,001	4,42±0,20	p<0,001	p<0,01
75Вт	ИНД	0,40±0,01	0,29±0,03	p<0,01	0,42±0,03	p<0,001	-
	ЧСС	129,5±2,4	114,5±2,3	p<0,001	129,2±3,2	p<0,001	-
	САД	183,9±2,4	150,8±2,2	p<0,001	209,9±4,9	p<0,001	p<0,001
	ДАД	84,9±2,1	72,5±2,3	p<0,001	97,8±2,8	p<0,001	p<0,01
	ДП	240,0±6,7	172,6±4,3	p<0,001	271,8±11,4	p<0,001	p<0,05
	Пдп-75	127,5±5,5	76,3±4,2	p<0,001	147,9±9,5	p<0,001	p<0,05
1 100Вт	СНИ	3,20±0,14	2,32±0,06	p<0,001	3,62±0,15	p<0,001	p<0,05
	ИНД	0,37±0,01	0,36±0,02	-	0,38±0,02	-	-
	ЧСС	141,7±2,1	131,4±2,7	p<0,01	145,3±10,2	p<0,001	-
	САД	191,0±2,4	163,3±2,8	p<0,001	216,8,5±4,7	x	p<0,001
	ДАД	81,6±2,0	68,8±2,93	p<0,001	98,7±6,7	p<0,001	p<0,05
	ДП	271,4±6,1	214,8±4,1	p<0,001	314,1±13,1	p<0,001	p<0,001
1 отделение	Пдп100	161,2±2,3	118,5±6,4	p<0,001	194,1±11,9	p<0,001	p<0,01
	СНИ	2,71±0,06	2,15±0,07	p<0,001	3,14±0,13	p<0,001	p<0,001
	ИНД	0,34±0,01	0,34±0,02	-	0,35±0,02	-	-
	ЧСС	117,8±2,2	117,9±2,6	-	112,2±4,1	-	-
4 отделение	САД	159,9±2,4	141,0±3,0	p<0,001	181,2±4,6	p<0,001	p<0,001
	ДАД	79,5±1,7	69,5±2,3	p<0,01	96,6±2,3	p<0,001	p<0,001
	ДП	188,9±4,9	166,1±4,8	p<0,01	197,6±10,2	p<0,001	-
	ЧСС	103,2±2,0	105,4±1,8	-	96,8±3,8	-	-
7 отделение	САД	138,6±1,9	123,7±2,5	p<0,001	159,5±5,2	p<0,001	p<0,001
	ДАД	83,1±1,3	74,4±1,7	p<0,001	97,4±2,2	p<0,01	p<0,001
	ДП	143,6±3,8	129,9±2,7	p<0,01	153,1±6,4	p<0,001	-
	ЧСС	98,5±1,8	98,8±2,0	-	91,8±3,6	p<0,01	-
7 отделение	САД	132,0±1,8	115,6±1,3	p<0,001	150,0±4,0	-	p<0,001
	ДАД	84,3±1,3	75,0±1,2	p<0,001	98,1±2,2	p<0,001	p<0,001
	ДП	130,4±3,3	110,6±2,4	p<0,001	136,7±5,1	p<0,001	-

Примечание: p₁ — уровень значимости различий между гр. пациентов с АГ 1 ст. и ГК; p₂ — уровень значимости различий между гр. пациентов с АГ 2 ст. и ГК; p₃ — уровень значимости различий между гр. пациентов с АГ 1 и 2 ст.

ТФН оказалась ≥ 125 Вт: 56,7 % пациентов I гр. имели высокую ТФН, критериями ее прекращения у 5 явились усталость и одышка, у остальных достижение субмаксимальной ЧСС. Чрезмерное повышение САД (> 220 мм рт.ст.) имело место у 2 пациентов и сочеталось с достижением субмаксимальной ЧСС.

Средняя ТФН у пациентов с АГ 2 ст. — 102,5±4,4 Вт, что существенно ниже, чем при АГ 1 ст. (p<0,05). Из 20 пациентов с АГ 2 ст. только 4 (20 %) смогли выполнить ФН в 125 Вт и 2 (10 %) продолжить ее при величине до 150 Вт. У 2 пациентов ТФН оказалась 50 Вт, а критерием прекращения нагрузки

— чрезмерное повышение САД, у 14 — 100 Вт, при этом критерии прекращения ФН были следующие: у 9 — чрезмерное повышение САД, сочетавшееся с чрезмерным повышением ДАД (≥ 120 мм рт.ст.) и достижением субмаксимальной ЧСС, у 4 одышка и усталость, у 1 — достижение субмаксимальной ЧСС. После прекращения исследования АД у пациентов этой гр. самостоятельно вернулось к исходному уровню.

Получены достоверные различия величин САД и ДАД на разных ступенях ФН, а также эргометрических показателей ДП, ПДП, ИНД, СНИ у пациентов с АГ 1 и 2 ст. и практически здоровых лиц, что

количественно характеризует имеющие место нарушения у пациентов с АГ различной ст. (таблица 1).

Динамика САД характеризовалась существенно большими его значениями у пациентов с АГ 2 ст. по сравнению с пациентами с АГ 1 ст. на всех ступенях нагрузки ($p < 0,001$). У пациентов с АГ 1 ст. значения САД, в свою очередь, превышали значения пациентов ГК на всех ступенях ФН ($p < 0,001$).

Динамика ДАД также характеризовалась наличием существенных отличий между пациентами всех 3 гр. на всех ступенях нагрузочного тестирования.

Анализ эргометрических параметров показал, что при АГ с увеличением ст. повышения АД имеет место значительно большее потребление кислорода миокардом при стандартизованных нагрузках на всех ступенях, при этом ДП в пределах 260–280, отражающее одинаковое потребление миокардом кислорода, имеет место в ГК при нагрузке в 125 Вт, при 1 ст. в при нагрузке в 100 Вт, а при АГ 2 ст. при нагрузке в 75 Вт. Несмотря на то, что ДП различалось в гр. с АГ уже в покое, но его увеличение при стандартном повышении нагрузки на 25 Вт было значительно больше во II гр. по сравнению с I гр. и в I гр. по сравнению с ГК. Учитывая, что гр. были сравнимы по весу пациентов, это свидетельствует о том, что на выполнение работы одинаковой мощности, или одинаковой метаболической стоимости миокард пациентов расходует разное количество энергии, причем тем больше, чем выше ст. АГ.

Эквивалентом обыденной деятельности, сопровождающейся повышением энергозатрат организма до 50 Вт, является ходьба со скоростью 3 км/час, энергозатратам в 75 Вт — ходьба со скоростью 5 км/час, в 100 Вт — ходьба в гору с небольшим уклоном [19]. Полученные результаты позволяют предположить, что при этих и равных им по метаболической стоимости обыденных ФН, у пациентов с АГ будут аналогичные гемодинамические и эргометрические показатели.

Восстановительный период характеризовался тем, что во всех 3 гр. ЧСС после ФН превышала таковую в покое: при АГ 1 ст. на $16,8 \pm 1,5$, при АГ 2 ст. на $11,3 \pm 2,7$, в ГК $17,7 \pm 2,1$ ($p > 0,05$). В ГК и в гр. с АГ 1 ст. произошло снижение САД в одинаковой степени: в ГК на $7,5 \pm 1,4$ мм рт.ст. при АГ 1 ст. на $7,0 \pm 1,54$ ($p > 0,05$). При АГ 2 ст. различия САД до и после ФН не были достоверны, т. е. ФН не вызвала снижения САД. К 7 мин. отдыха ДАД снизилось в одинаковой мере при АГ 1 ст. на $3,75 \pm 0,86$ мм рт.ст., и в ГК на $3,48 \pm 0,27$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), при АГ 2 ст. снижения ДАД не произошло ($p > 0,05$).

Анализ структуры работы миокарда по преодолению периферического сопротивления (ПСС), и ее увеличения в ходе нагрузочного тестирования, показал, что при выполнении ФН малой мощности (50 Вт) у пациентов с АГ 1 и 2 ст. вклад повышения

САД в прирост работы сердца у пациентов с АГ значительно выше, чем в ГК. У пациентов с АГ наблюдается значительно большее, чем у здоровых лиц, увеличение потребления кислорода миокардом при ступенчато возрастающих стандартизованных ФН, что находит отражение в значительно большем, чем у здоровых ПДП. ИНД, определяемый как прирост САД, в общем приросте ДП составил $0,40 \pm 0,01$ при АГ 1 ст. и $0,42 \pm 0,03$ при АГ 2 ст., что значительно выше, чем в ГК $0,29 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Повышение ИНД означает, что именно чрезмерное повышение САД у пациентов с АГ 1 и 2 ст. привело к значительно большему расходу энергии миокардом на выполнение работы той же мощности, или, с поправкой на пол и вес пациента, — той же метаболической стоимости, чем у практически здоровых мужчин. Увеличение энергозатрат миокарда подтверждает динамика СНИ: работа сердца при АГ значительно выше на единицу выполняемой работы на каждой ступени ФН.

Повышенное напряжение миокарда при нагрузке давлением, является доказанным стимулом к развитию ГЛЖ, а повышенная сократительная функция миокарда невозможна без адекватного энергетического обеспечения [23]. Поэтому потребление миокардом кислорода, выраженное в параметрах эргометрии (ДП, ПДП, СНИ) является отражением функционального ремоделирования сердца при АГ, столь же существенным, как и ст. повышения АД в покое. Представляется логичным, что повышенная потребность миокарда в кислороде, определяемая при стандартизованной обыденной ФН, также является фактором риска (ФР) клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС).

Динамика ДАД позволяет предположить определенную сохранность вазодилатирующего эффекта ФН у лиц с АГ 1 ст., что характерно для физиологической реакции на нагрузку [22]. Этот тезис подтверждается как снижением ДАД в процессе нагрузочного тестирования, так и снижением САД и ДАД после прекращения ФН: САД и ДАД у пациентов с АГ 1 ст. и в ГК к 7 мин отдыха имели меньшие значения, чем до начала тестирования: $96,4 \pm 1,3$ % и $96,3 \pm 1,3$ % от исходного, соответственно; ст. снижения АД в гр. АГ 1 ст. и ГК не различалась. Эти данные в определенной мере характеризуют период перестройки сосудистой регуляции ее гиперреактивность, но сохранность физиологических вазомоторных реакций у пациентов с АГ 1 ст. как этапа развития заболевания. При АГ 2 ст. не происходит существенного снижения ДАД ни в ходе ФН, ни после ее окончания, что также в определенной мере характеризует ремоделирование сосудистого русла [12]. В покое на мышцы приходится не более 20 % объема сердечного выброса (СВ), при ФН этот объем может увеличиваться в 20 раз, но при АГ ремоделиро-

ванные сосуды утрачивают способность адекватно отвечать на симпатoadреналовые импульсы, что приводит к гипоперфузии на периферии, что повышает запрос ишемизированных тканей на повышение кровотока [11]. У пациентов с АГ 1 ст. при наличии снижения ДАД в ходе выполнения нагрузочного тестирования вазодилатирующий механизм ФН еще не утрачен. При АГ 2 ст. отсутствие снижения ДАД косвенно свидетельствует о ремоделировании сосудов и их неспособности к адекватной вазодилатации для обеспечения роста потребления кислорода работающими мышцами, что в свою очередь приводит к повышению САД, а также клиническим признакам их гипоперфузии — мышечному утомлению. Было обнаружено у пациентов с чрезмерным ответом на ФН (САД > 220 мм рт.ст. у мужчин) или повышением ДАД большую выраженность ЭхоКГ признаков ишемии миокарда (гипокинезия) даже при отсутствии значимых изменений в коронарных артериях на коронарографии, что также можно объяснить гипоперфузией миокарда [24]. Нарушением энергобаланса миокарда объясняют развитие его диастолической дисфункции [12].

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что сущность АГ не только в определенном уровне АД в условиях покоя, а в нарушении его регуляции, адекватности метаболическим потребностям организма, которое на определенном этапе развития болезни дополняется структурными изменениями миокарда, сосудистой стенки и пора-

жением других органов-мишеней, что также вносит свой вклад в нарушение регуляторных механизмов [12,25].

Выводы

У пациентов с АГ имеет место снижение ТФН, при этом при АГ 2 ст. снижение ТФН более выражено, чаще имеет место повышение АД до значений, являющихся основанием для прекращения ФН, факторами, лимитирующими ее продолжение, чаще являются одышка и усталость.

У пациентов с АГ 1 и 2 ст. имеют место большее повышение САД при ФН малой и средней мощности, а также большее потребления миокардом кислорода и больший его прирост по сравнению с состоянием покоя, при ФН средней мощности, эти изменения более выражены при АГ 2 ст.

У пациентов с АГ 1 ст. сохраняется снижение ДАД в ходе ФН и после ее завершения, при АГ 2 ст. снижение ДАД не происходит.

Потребление миокардом кислорода у пациентов с АГ 1 и 2 ст. при стандартизованных по мощности ФН выше, чем у здоровых лиц, не адекватно метаболическим потребностям организма и возрастает при увеличении ст. АГ.

Нагрузочное тестирование на велоэргометре позволяет определить и оценить динамику АД и ряда производных эргометрических параметров (ДП, ПДП, СНИ, ИНД), отражающих величину и структуру потребления кислорода миокардом при стандартизованной по мощности ФН, а также состояние сосудистого тонуса.

Литература

1. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) 2004. www.cardiosite.ru
2. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
3. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *JACC* 2005; 46: 508-15.
4. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). *РМЖ* 2002; 10(4): 196-9.
5. Осипова И.В., Зальцман А.Г., Воробьева Е.Н., и др. Распространенность факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5 (2): 10-4.
6. Thompson PD, Franklin VA, Balady GJ, et al. AHA Scientific Statement Exercise and Acute Cardiovascular Events. *Circulation* 2007; 115: 2358-68.
7. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 333-9.
8. Lim PO, MacDonald TM. Step test in hypertension. *Q J Med* 2000; 93: 703-5.
9. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, et al. Exercise Blood Pressure Predicts Mortality From Myocardial Infarction. *Hypertension* 1996; 27: 324-9.
10. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, et al. Systolic Blood Pressure During Recovery From Exercise and the Risk of Acute Myocardial Infarction in Middle-Aged Men. *Hypertension* 2004; 44: 820.
11. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностики и выбор лечения. Ньюдиамед 2006; 274.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-88.
13. Мартынов А.И. Клинико-гемодинамические особенности и физическая работоспособность лиц, страдающих гипертонической болезнью. В кн. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 346-65.
14. Барсуков А.В., Конев А.В., Загашвили И.В. Сердечно-сосудистые реакции на физические нагрузки у больных мягкой артериальной гипертонией с лабильным и стабильным повышением артериального давления. Всероссийская юбилейная конференция, посвященная 100-летию А.Л. Мясникова. С-Пб 1999; 33-4.

15. Какорин С.В. Применение физических нагрузок для оценки тяжести и эффективности лечения гипертонической болезни. Кардиология 1992; 9-10: 97-102.
16. Robinson BF Relation of rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation 1967; 6: 1073-83.
17. Аронов Д.М., Лупанов В.М. Функциональные пробы в кардиологии М. МЕДпресс-информ 2002.
18. Кудряшов В.Э, Иванов С.В., Белецкий Ю.В. Количественная оценка нарушений кровообращения (пробы с физической нагрузкой). М: Медицина 2000.
19. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). JACC 1997; 30(1): 260-315.
20. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker T, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation 2002; 106: 1883-92.
21. Pina I, Balady G, Hanson P, et al. Guidelines for Clinical Exercise Testing Laboratories. A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation American Heart Association. Circulation 1995; 91: 912-21.
22. Fletcher G, Balady G, Amsterdam E Exercise Standards for Testing and Training. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1694.
23. Капелько В.И. Сократительная функция миокарда при артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2003; 2(4): 20-6.
24. Jong-Won Ha, Eldyn M, Douglas JMW, et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. JACC 2002; 39: 323-7.
25. Гогин Е.Е. Дисфункция эндотелия с гиперактивностью ангиотензивных механизмов — ключевое звено патогенеза гипертонической болезни. Вест Рос военно-мед академии 2007; 2 (18). Приложение: 46-9.

Поступила 11/03-2009

Ауторегуляция сосудистого тонуса у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью: влияние антигипертензивной терапии

И.М. Давидович^{1*}, О.В. Афонасков², Е.В. Поротикова²

¹ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития, ²301 окружной военный клинический госпиталь. Хабаровск, Россия

Vascular tone auto-regulation in young men with arterial hypertension: antihypertensive therapy effects

I.M. Davidovich^{1*}, O.V. Afonaskov², E.V. Porotikova²

¹Far East State Medical University, ²Regional Military Clinical Hospital No. 301. Khabarovsk, Russia

Цель. Оценить вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия и состояние ауторегуляции тонуса сосудов у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от длительности, степени (ст.) и стадии (стд.) заболевания и влияние на данные показатели антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Обследованы 49 мужчин с ГБ I и II стд., средний возраст 39,3±0,8 года, ранее не лечившихся или получавших лечение нерегулярно, и 22 мужчины, средний возраст 37,5±1,7 года с нормальным АД. Проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определяли эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и усредненную по времени скорость кровотока (ТАМХ) с функциональными пробами в зависимости от ст. АГ, стд. и длительности заболевания и влияние на данные показатели АГТ.

Результаты. У мужчин молодого возраста с ГБ I-II стд. в отличие от нормотоников установлено снижение ЭЗВД и индексов реактивности (ИР) при оценке ТАМХ с функциональными пробами. Снижение ЭЗВД и ИР наблюдалось у пациентов с небольшой длительностью анамнеза АГ – I ст. АГ и при I стд. заболевания. Эффективная АГТ приводила не только к достижению целевых значений АД, но и способствовала восстановлению ЭЗВД и ауторегуляции кровотока.

Заключение. Ингибиторы АПФ (лизиноприл и эналаприл) при лечении АГ у мужчин молодого возраста нормализовали показатели ЭЗВД и ауторегуляции кровотока.

Ключевые слова: артериальная гипертония, мужчины молодого возраста, антигипертензивная терапия.

Aim. To assess vaso-regulating endothelial function and vascular tone auto-regulation status, in regard to arterial hypertension (AH) duration and stage, as well as to investigate the respective effects of antihypertensive therapy (AHT), in young men with AH.

Material and methods. The study included 49 men with Stage I-II AH (mean age 39,3±0,8 years), not treated before or treated irregularly. The controls were 22 men with normal blood pressure (BP) levels (mean age 37,5±1,7 years). The examination included 24-hour BP monitoring (BPM) and assessment of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) and time-adjusted mean arterial velocity (TAMX) in functional tests.

Results. In young men with Stage I-II AH, in contrast to normotensive men, EDVD and reactivity indices (RIs) were decreased in functional TAMX assessment tests. These changes in EDVD and RIs were observed even in patients with relatively short AH duration or Stage I AH. Effective AHT resulted not only in target BP level achievement, but also in normalisation of EDVD and vascular tone auto-regulation.

Conclusion. ACE inhibitors (lisinopril and enalapril) normalised EDVD and vascular tone auto-regulation parameters in young men with AH.

Key words: Arterial hypertension, young men, antihypertensive therapy.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: ilyadavid@rambler.ru
Тел.: (4212) 38-38-06.

[¹Давидович И.М. (*контактное лицо) — профессор кафедры факультетской терапии, ²Афонасков О.В. — главный терапевт Дальневосточного военного округа, ассистент кафедры кардиологии и профилактической медицины, ²Поротикова Е.В. — врач-кардиолог отделения функциональной диагностики].

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых актуальных проблем современной кардиологии и является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых катастроф, которые в России сохраняют устойчивую тенденцию к росту во всех возрастных группах [7]. В последние годы особый интерес вызывают возрастные аспекты этой проблемы, а также особенности формирования и течения АГ у лиц, чьи профессии связаны с напряжением. Мужчины молодого возраста, офицеры по контракту, с АГ относятся к такой категории пациентов.

В настоящее время в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) важная роль отводится дисфункции эндотелия сосудов (ДЭ). ДЭ как одна из составляющих патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая АГ, играет ключевую роль в сосудодвигательных реакциях [19,22]. Наряду с этим, прогноз у пациентов с АГ определяется не только степенью (ст.) повышения артериального давления (АД), но и выраженностью поражения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. и самой сосудистой стенки, непосредственно подвергающейся гемодинамическому воздействию [16]. Поэтому изучение функционального состояния сосудов и ауторегуляции кровотока у мужчин молодого возраста с АГ представляет определенный интерес.

Цель исследования — оценить вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия и состояния ауторегуляции тонуса сосудов у мужчин молодого возраста, офицеров по контракту, с ГБ в зависимости от длительности, ст. и стадии (стд.) заболевания и влияние на результаты антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы

Обследовали 71 мужчину молодого возраста (в среднем $38,4 \pm 2,1$ года), офицеров по контракту сухопутных войск Дальневосточного военного округа (ДВО), которые были разделены на две группы (гр.). I основная гр. (ОГ) — 49 мужчин с ГБ I и II стд., средний возраст $39,3 \pm 0,8$ года, ранее не лечившиеся или получавшие лечение нерегулярно. II контрольная гр. (ГК) — 22 мужчины (средний возраст $37,5 \pm 1,7$ года) с нормальным АД. Критерии исключения: симптоматическая АГ, сердечно-сосудистые осложнения АГ, сахарный диабет, ожирение, обострения хронических заболеваний внутренних органов.

Обязательным условием включения пациентов в исследование было личное согласие больного.

Для дальнейшего анализа все пациенты с ГБ были разделены по длительности заболевания: < 5 лет (в среднем — $2,8 \pm 0,2$ года) и > 5 лет (в среднем — $7,4 \pm 0,5$ года) и по ст. АГ: 1 — среднее систолическое АД днем (САДд) — $146,6 \pm 3,8$ и среднее диастолическое АД днем (ДАДд) — $93,8 \pm 2,7$ мм рт.ст. и 2 — среднее САДд — $169,4 \pm 5,4$ и среднее ДАДд — $106,8 \pm 3,7$ мм рт.ст. Стд. ГБ устанавливали согласно критериям ВНОК 2008 [1] по наличию или отсутствию гипертрофии левого желудочка, определяемую при эхокардиографии (ЭхоКГ) с расчетом величины массы миокарда левого желудочка по формуле R. Devereux.

У 36 больных с ГБ I-II стд. было проведено повторное обследование после 6 мес. АГТ. Из этой гр. 26 человек получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ): 10 — эналаприл в дозе 20-30 мг/сут. и 16 — лизиноприл в дозе 10-20 мг/сут., оставшиеся 10 пациентов — β -адреноблокаторы (β -АБ): 6 — метопролол 75-100 мг/сут. и 4 — бисопролол — 5-7,5 мг/сут., при необходимости добавляли 12,5 мг гипотиазид.

Пациентам с АГ выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате Vplab (“Петр Телегин”). Полученные параметры анализировали отдельно в дневное (д) и ночное (н) время в соответствии с принятыми критериями [5]. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) изучали по методу D. Celermajer [2,11] на аппарате SONOLINE SI-450 (“Siemens”, Германия) с помощью линейного датчика 7,5 МГц в В-режиме с цветным доплеровским картированием потока. Исходно измеряли диаметр ПА и максимальную скорость кровотока (ТАМХ) в ней, затем повторно после реактивной гиперемии. Оценивали процент прироста диаметра ПА (Δ %). Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке проксимальнее бифуркации на 1 см. Состояние ауторегуляции ПА оценивали методом дуплексного сканирования на аппарате SONOLINE SI-450 (“Siemens”, Германия), оснащенном линейным датчиком 7,5 МГц. У всех пациентов в спектральном доплеровском режиме определяли усредненную по времени ТАМХ с последующим проведением функциональных проб: тест миогенной направленности, заключающийся в оценке показателей ТАМХ в обеих ПА до и через 3 мин после сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина. Индекс реактивности (ИР) рассчитывали как отношение исходных показателей ТАМХ к значениям ТАМХ после пробы. Гиперкапническую пробу проводили с задержкой дыхания на 30 сек, с оценкой указанных показателей через 3 мин (в период максимальной дилатации). ИР — отношение ТАМХ после пробы к исходным показателям ТАМХ. Классификацию типов реакций кровотока на основании параметров ИР считали: положительной (нормальной) при ИР=1,1-1,14; усиленной — при ИР>1,14; отрицательной — при ИР=0,9-1,1 и парадоксальной — при ИР<0,9 [3].

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (StatSoft, USA, 2001) с использованием критериев Манна-Уитни и точного критерия Фишера. Для выявления ст. взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ГБ толщина КИМ была не увеличена и не отличалась от лиц с нормальным АД — $0,65 \pm 0,06$ мм справа, $0,65 \pm 0,07$ мм слева и $0,55 \pm 0,07$ мм, соответственно ($p > 0,5$). Вместе с тем, при оценке ЭЗВД ПА у пациентов с ГБ был выявлен ее незначительный Δ % прирост, в отличие от нормотоников — $3,1 \pm 1,0$ % и $12,2 \pm 1,6$ %, соответственно ($p < 0,001$). При этом снижение ЭЗВД ПА отмечали уже при длительности АГ < 5 лет, и оно не зависело от ст. АГ и стд. ГБ (таблица 1). Таким

Таблица 1

Прирост диаметра ПА (Δ %) в пробе с ЭЗВД у мужчин молодого возраста с ГБ в зависимости от длительности, ст. и стд. заболевания

Группы		Δ диаметра (%)
Длительность АГ	< 5 лет (n=25)	3,4 \pm 1,3*
	> 5 лет (n=24)	2,9 \pm 1,6*
Ст. АГ	1-я (n=22)	4,2 \pm 1,3*
	2-я (n=27)	2,2 \pm 1,5*
Стд. ГБ	I (n=22)	4,1 \pm 1,8*
	II (n=27)	3,8 \pm 1,2*
С нормальным АД (n=22)		12,2 \pm 1,6

Примечание: * — достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с нормальным АД.

Таблица 2

ИР ПА в гиперкапнической пробе и пробе с нитроглицерином при оценке ТАМХ у мужчин молодого возраста с ГБ в зависимости от длительности, ст. и стд. заболевания

Группы		ИР ТАМХ			
		с нитроглицерином		гиперкапническая	
		правая	левая	правая	левая
Длительность АГ	< 5 лет (n=25)	1,1 \pm 0,04 p=0,014	1,11 \pm 0,04 p=0,041	1,16 \pm 0,04 p=0,44	1,08 \pm 0,04 p=0,01
	> 5 лет (n=24)	1,18 \pm 0,04 p=0,12	1,11 \pm 0,02 p=0,011	1,07 \pm 0,03 p=0,004	1,06 \pm 0,03 p=0,001
Ст. АГ	1-я (n=22)	1,11 \pm 0,04 p=0,028	1,13 \pm 0,02 p=0,041	1,15 \pm 0,04 p=0,35	1,06 \pm 0,03 p=0,001
	2-я (n=27)	1,16 \pm 0,03 p=0,049	1,1 \pm 0,02 \pm p=0,005	1,08 \pm 0,03 p=0,007	1,09 \pm 0,04 p=0,016
Стд. ГБ	I (n=22)	1,13 \pm 0,04 p=0,04	1,12 \pm 0,02 p=0,026	1,12 \pm 0,05 p=0,19	1,06 \pm 0,05 p=0,011
	II (n=27)	1,15 \pm 0,04 p=0,049	1,08 \pm 0,03 p=0,004	1,11 \pm 0,03 p=0,044	1,09 \pm 0,03 p=0,006
С нормальным АД (n=20)		1,31 \pm 0,07	1,23 \pm 0,04	1,2 \pm 0,03	1,25 \pm 0,05

Примечание: p — достоверность различий с нормальным АД в каждой гр.

образом, нарушение ЭЗВД было обусловлено непосредственно повышенным АД, особенно ДАД, что подтверждалось наличием отрицательной корреляционной связи между срДАД (-0,71, $p < 0,01$), срДАДд (-0,54, $p < 0,01$), срДАДн (-0,56, $p < 0,01$) и Δ % диаметра ПА. Наблюдали тенденцию к ухудшению сосудодвигательной функции при утяжелении заболевания.

У пациентов с ГБ в отличие от нормотоников преобладал отрицательный тип реакций кровотока и достоверно снижалось число лиц с положительным ИР в обеих функциональных пробах при оценке ТАМХ. При этом снижение ИР в пробе с нитроглицерином происходило уже при небольшой длительности анамнеза ГБ, I ст. АГ и I стд. ГБ. В гиперкапнической пробе снижение ИР поначалу было менее выраженным и отмечалось только на одной руке, в дальнейшем при увеличении длительности заболевания, ст. АГ и стд. ГБ достоверное снижение ИР происходило на обеих руках (таблица 2). Между ИР в пробе с нитроглицерином и показателями ДАД имела место отрицательная средней силы корреля-

ционная связь: срДАДн/ИРпр.=-0,31 ($p < 0,05$), срДАД/ИРлв=-0,36 ($p < 0,05$), срДАДд/ИРлв=-0,42 ($p < 0,02$), срДАДн/ИРлв=-0,43 ($p < 0,02$). Вместе с тем, в гиперкапнической пробе повышенная нагрузка ДАД способствовала росту ИР: ИПДАД/ИРлв=0,47 ($p < 0,02$), ИП ДАДд/ИРлв=0,41 ($p < 0,05$), ИПДАДн/ИРлв=0,44 ($p < 0,05$) и ИВДАД/ИРлв=0,35 ($p < 0,05$).

При повторном обследовании через 6 мес. от начала АГТ наблюдали достоверное увеличение прироста диаметра ПА при ЭЗВД по сравнению с исходным состоянием (7,4 \pm 0,9 %, $p = 0,002$), хотя он и не достиг величины нормотоников. Аналогичная ситуация наблюдалась при определении ИР в пробе с нитроглицерином — 1,23 \pm 0,03 ($p = 0,037$) справа и 1,23 \pm 0,03 ($p = 0,003$) слева. При проведении гиперкапнической пробы имела место тенденция к росту ИР — 1,19 \pm 0,03 ($p = 0,11$) и 1,17 \pm 0,02 ($p = 0,12$). В связи с этим оценивали, как изменились исследуемые параметры сосудистой реактивности в зависимости от достижения или нет целевых уровней АД. Через 6 мес. целевое АД на

Таблица 3

Прирост диаметра ПА (Δ %) при проведении ЭЗВД у мужчин молодого возраста с ГБ до и после лечения в зависимости от контроля АД и класса АГП

Группы		Больные с ГБ (n=36)	
		Δ % до лечения	Δ % после лечения
Контроль АД	Есть (n=22)	3,4 \pm 1,1 p=0,0001	8,7 \pm 1,1 p=0,08 p ₁ =0,001
	Нет (n=14)	3,2 \pm 1,3 p=0,0001	5,6 \pm 1,0 p=0,004 p ₁ =0,16
Препараты	ИАПФ (n=26)	3,9 \pm 1,1 p=0,0001	8,8 \pm 1,0 p=0,07 p ₁ =0,002
	β -АБ (n=10)	3,1 \pm 1,4 p=0,0001	4,9 \pm 1,1 p=0,002 p ₁ =0,33
С нормальным АД (n=20)		12,2 \pm 1,6	-

Примечание: p — достоверность различий с нормальным АД, p₁ — достоверность различий до и после лечения в каждой гр.

Таблица 4

ИР в пробе с нитроглицерином у мужчин молодого возраста с ГБ до и после лечения в зависимости от контроля АД и класса АГП

Группы		Больные с ГБ (n=36)			
		ИР до лечения		ИР после лечения	
		правая рука	левая рука	правая рука	левая рука
Контроль АД	Есть (n=22)	1,13 \pm 0,03 p=0,019	1,12 \pm 0,02 p=0,015	1,23 \pm 0,04 p ₁ =0,05	1,26 \pm 0,04 p ₁ =0,003
	Нет (n=14)	1,14 \pm 0,02 p=0,05	1,13 \pm 0,04 p=0,09	1,2 \pm 0,03 p ₁ =0,11	1,19 \pm 0,04 p ₁ =0,29
Препараты	ИАПФ (n=26)	1,14 \pm 0,02 p=0,013	1,13 \pm 0,02 p=0,021	1,24 \pm 0,04 p ₁ =0,03	1,25 \pm 0,04 p ₁ =0,01
	β -АБ (n=10)	1,12 \pm 0,02 p=0,07	1,12 \pm 0,02 p=0,07	1,23 \pm 0,04 p ₁ =0,024	1,2 \pm 0,03 p ₁ =0,04
С нормальным АД (n=20)		1,31 \pm 0,07	1,23 \pm 0,04	-	-

Примечание: p — достоверность различий с нормальным АД, p₁ — достоверность различий до и после лечения в каждой гр.

указанной терапии было достигнуто у 22 (61,1 %) больных: САД — 132,8 \pm 4,2 мм рт.ст. и ДАД — 85,0 \pm 2,1 мм рт.ст., у 14 (38,9 %) пациентов АД не достигло целевых значений: САД — 155,4 \pm 3,8 мм рт.ст. и ДАД — 95,7 \pm 2,3 мм рт.ст. (p=0,001) и (p=0,002) по сравнению с гр. целевого АД. Прирост Δ % ПА по сравнению с исходными значениями наблюдался в обеих гр., но у пациентов с целевым уровнем АД был почти в ~ 1,5 раза больше, чем в гр. с нецелевым АД и достоверно не отличался от нормотоников (таблица 3). ИР в пробе с нитроглицерином у пациентов с целевым уровнем АД был достоверно выше исходных значений и не отличался от ГК, аналогичную ситуацию наблюдали и при проведении гиперкапнической пробы. В гр. пациентов с недостаточным контролем АД имела место тенденция к росту ИР в пробе с нитроглицерином и отсутствие положительной динамики ИР в гиперкапнической пробе (таблицы 4 и 5). Оценка влияния классов антигипертензивных препаратов (АГП) показала, что достоверный прирост Δ % ПА происходил у тех пациентов, которым назначали ИАПФ.

Аналогичная с ИР ситуация наблюдалась и при гиперкапнической пробе. Вместе с тем, в пробе с нитроглицерином достоверный рост ИР наблюдался как при лечении ИАПФ, так и β -АБ (таблицы 4 и 5).

В настоящее время ДЭ рассматривается с одной стороны, как одна из причин становления АГ вследствие нарушения релаксационных свойств эндотелия, с другой — полагают, что повышенное АД само по себе может приводить к ДЭ [12,14]. Установленное снижение ЭЗВД у мужчин молодого возраста с небольшой длительностью анамнеза АГ и при I ст. заболевания, подтверждает тот факт, что нарушения функции сосудистого эндотелия сопровождается данных пациентов с АГ уже на ранних этапах становления АГ. При этом наличие корреляционной связи между ДАД и Δ % прироста диаметра ПА может указывать и на то, что имеющаяся ДЭ в виде снижения его вазодилатирующих свойств, определенным образом способствует стабилизации АД. Параллельно нарушению ЭЗВД, при нагрузочных тестах при оценке ТАМХ происходило сниже-

Таблица 5

ИР в гиперкапнической пробе у мужчин молодого возраста с ГБ до и после лечения в зависимости от контроля АД и класса АГП

Группы		Больные с ГБ (n=36)			
		ИР до лечения		ИР после лечения	
		правая рука	левая рука	правая рука	левая рука
Контроль АД	Есть (n=22)	1,12±0,03 p=0,06	1,1±0,03 p=0,012	1,23±0,04 p ₁ =0,033	1,22±0,05 p ₁ =0,046
	Нет (n=14)	1,14±0,02 p=0,14	1,12±0,03 p=0,05	1,11±0,03 p=0,048	1,1±0,03 p=0,028
Препараты	ИАПФ (n=26)	1,11±0,03 p=0,11	1,13±0,03 p=0,036	1,21±0,04 p ₁ =0,05	1,2±0,04 p ₁ =0,11
	β-АБ (n=10)	1,12±0,05 p=0,15	1,1±0,02 p=0,048	1,11±0,03 p=0,048	1,11±0,05 p=0,08
С нормальным АД (n=20)		1,2±0,03	1,25±0,05	-	-

Примечание: p — достоверность различий с нормальным АД, p₁ — достоверность различий до и после лечения в каждой гр.

нием ИР что, по-видимому, являлось свидетельством напряжения механизмов ауторегуляции. Установлено [20], что изменения ауторегуляции тонуса сосудов непосредственно связаны с сосудистым эндотелием, на поверхности которого имеется система рецепторов, преобразующих механические сигналы, что приводит к накоплению оксида азота (NO) и вазодилатации. Важно отметить, что у пациентов нарушения функционального состояния сосудистой стенки выявлялись при отсутствии явных атеросклеротических изменений со стороны сосудов, о чем свидетельствовала нормальная толщина КИМ ОСА. Показано, что у больных АГ молодого возраста на фоне нормальных значений КИМ отсутствуют грубые нарушения эластических свойств сосудов разного калибра, тем не менее, у них, несмотря на малые сроки заболевания и умеренную выраженность АГ отмечали повышение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) по аорте [6]. Снижение ауторегуляции тонуса сосудов у пациентов также могло быть одним из отражений подобного нарушения и, в определенной мере, свидетельствовать о факте раннего ремоделирования сосудов у больных АГ 1-2 ст.

ДЭ рассматривается сегодня как частично обратимый процесс. Считается, что улучшение функции эндотелия может служить одним из критериев оценки эффективности АГТ и полагают, что при подборе лекарств необходимо учитывать не только их непосредственно антигипертензивный эффект, но и влияние на функцию эндотелия [8-11]. Проведенное исследование показало, что длительная АГТ способствовала улучшению функции сосудистого эндотелия, особенно в том случае, если имело место достижение целевых значений АД. Однако важно не только снизить АД до целевых

значений, но и использовать препараты, которые, снижая АД, оказывают положительные плеiotропные эффекты и улучшают работу органов, страдающих при ГБ [15]. Подобным свойством обладают в первую очередь ИАПФ и β-АБ [4,13,17,18], поскольку важнейшим фактором ДЭ считают хроническую гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, из-за наличия на мембране эндотелиальных клеток основного количества АПФ и гиперкатехоламинемии [21].

Поэтому именно в той гр. мужчин молодого возраста с АГ, где были использованы для лечения ИАПФ, был отмечен максимальный эффект в отношении улучшения функции сосудистого эндотелия и восстановления ауторегуляции тонуса сосудов. Отсутствие подобной динамики в гр. леченных β-АБ могло быть обусловлено малым числом наблюдений. В качестве β-АБ в основном применяли метопролол, для которого, в отличие от бисопролола, положительный эффект в отношении улучшения функции эндотелия не доказан [4].

Выводы

У мужчин молодого возраста с ГБ I-II стд. установлено снижение ЭЗВД и ИР при оценке ТАМХ с функциональными пробами.

Снижение ЭЗВД и ИР наблюдается у этих пациентов с небольшой длительностью анамнеза АГ, I ст. АГ и при I стд. ГБ.

Эффективная АГТ у мужчин молодого возраста приводит не только к достижению целевых значений АД, но и способствует восстановлению ЭЗВД и ауторегуляции кровотока.

ИАПФ (лизиноприл и эналаприл) при лечении АГ у мужчин молодого возраста нормализуют показатели ЭЗВД и ауторегуляции кровотока.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер проф 2008; 4 (Приложение 1): 32с.
2. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с гипертонической болезнью и лиц с гиперхолестеринемией по данным ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1998; 3: 37-41.
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Реальное Время. Москва 2003: 100-13.
4. Остроумова О.Д., Р.Э.Дубинская, О.В.Жукова. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на бета-блокаторы. Системные гипертензии 2006; 2: 34-7.
5. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности лечения. Часть 3. Суточное мониторирование АД (СМАД). Атмосфера. Кардиология 2008; 4: 15-22.
6. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. и др. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста. Cons med. Прил Артер гиперт 2005; 1: 23-6.
7. Шальнова С.А., Деев А.Г., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер проф 2005; 1: 4-9.
8. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ 2001; 9(2): 88-101.
9. Шишкин А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины. Врач вedom 2008; 3(45): 6-19.
10. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артер гиперт 2008; 4: 315-9.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (8828): 1111-5.
12. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, et al. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Hypertension 1991; 13: 2-41.
13. Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol 2005; 170: 407-42.
14. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus [clinical conference]. Hypertension 1992; 20(2): 253-63.
15. Law R, Morris K, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665
16. Levy BI, Safar M.E. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 1992; 19: 33-7.
17. Nebivolol Treatment Reduces Serum Levels of Asymmetric Dimethylarginine and Improves Endothelial Dysfunction in Essential Hypertensive Patients. Am J Hypertens 2008; Publ online 4 Sept. 2008.
18. Patti G, Melfi R, Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences. Recenti Prog Med 2005; 96(10): 499-507.
19. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension 1998; 31(pt 2): 335-41.
20. Rubanyi GM, Kauser K, Gruser T. Effect of cilazapril and indomethacin on endothelial dysfunction in the aortas of spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (suppl. 5): 23-30.
21. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004; 27 (11): 2676-81.
22. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in Hypertension. J Hypertens Suppl 1996; 14 (5): S83-93.

Поступила 28/10-2009

О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста

М.Е. Евсевьева*, Г.П. Никулина, О.В. Сергеева, М.В. Батурина, М.В. Ростовцева, З.Н. Найманова, А.Ю. Подушинский

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Ставрополь, Россия

Correlation between some cardiovascular risk factors and blood pressure dysregulation in young people

M.E. Evseyeva*, G.P. Nikulina, O.V. Sergeeva, M.V. Baturina, M.V. Rostovtseva, Z.N. Naymanova, A.Yu. Podushinskiy

Stavropol State Medical Academy. Stavropol, Russia

Цель. Оценить наличие корреляционных взаимосвязей показателей офисного и амбулаторного артериального давления (АД) с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) у практически здоровых лиц молодого возраста и у лиц с дисрегуляцией АД.

Материал и методы. Обследованы 234 студента СтГМА обоего пола в возрасте 18–23 лет (средний возраст $21,4 \pm 0,2$ лет) — 73 юношей и 161 девушка. Проводились опрос по стандартной анкете для выяснения семейного анамнеза, наличия вредных привычек, определение антропометрических параметров, анкетирование с целью выявления психологических расстройств, измерение АД традиционным и мониторинговым методами.

Результаты. Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достаточно широко представлены среди обследованных, причем среди юношей их распространенность в 2–3 раза выше, чем среди девушек. Артериальная гипертензия (АГ) представлена в виде лабильных форм АГ — изолированной офисной и скрытой АГ. Корреляционный анализ показателей офисного и амбулаторного АД с некоторыми факторами ССР, показал, что у лиц с изолированной офисной и скрытой АГ выявляется большее количество достоверных ассоциаций между обозначенными показателями и возрастает сила этих связей.

Заключение. Наличие у молодого контингента достаточно сильной корреляционной связи между различными формами лабильной АГ с основными факторами ССР обосновывает необходимость включения в гр. риска лиц с указанными формами повышения давления, что позволит оптимизировать существующие программы по укреплению здоровья студентов.

Ключевые слова: факторы риска, молодой возраст, суточное мониторирование артериального давления, сердечно-сосудистый риск.

Aim. To assess the correlations between office and ambulatory blood pressure (BP) levels and some cardiovascular risk factors (RFs) in healthy young people and young people with BP dysregulation.

Material and methods. In total, 234 male and female students of the Stavropol State Medical Academy were examined (73 men, 161 women; age 18–23 years, mean age $21,4 \pm 0,2$ years). The standard questionnaire included items on family history and behavioural risk factors. The examination also included anthropometry, psychological symptom questionnaire survey, office BP measurement, and ambulatory BP monitoring.

Results. RFs of cardiovascular disease (CVD) were widely prevalent in the students examined, with the rates in males being 2–3 times higher than in females. Arterial hypertension (AH) was presented by its labile forms — isolated office AH and masked AH. Participants with these AH forms, compared to healthy students, were characterized by a greater number and greater strength of the correlations between office or ambulatory BP parameters and some CVD RFs.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: evsevieva@mail.ru
Тел.: 8 928 315 46 87

[Евсевьева М.Е. (*контактное лицо) — профессор кафедры внутренних болезней №2, Никулина Г.П. — доцент кафедры Сергеева О.В. — ассистент кафедры, Батурина М.В. — аспирант кафедры, Ростовцева М.В. — практический врач, соискатель, Найманова З.Н. — практический врач, соискатель, Подушинский А.Ю. — практический врач, соискатель].

Conclusion. The association between labile AH and leading CVD RFs in young people points to the need for regarding individuals with labile AH as a risk group and for optimising preventive programs in students.

Key words: Risk factors, young age, 24-hour blood pressure monitoring, cardiovascular risk.

Одним из основных направлений развития здравоохранения в настоящее время является формирование эффективных мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на долю которых приходится наиболее высокий процент инвалидизации и смертности среди населения большинства высокоразвитых стран [8]. Основой для разработки мер по сохранению здоровья является концепция факторов риска (ФР) [2,6,7]. Согласно рекомендациям, утвержденным Всероссийским научным обществом кардиологов (2007), к основным ФР атеросклероза относятся: артериальная гипертензия (АГ), возраст, курение, отягощенная наследственность (ОН), дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (ИЗМТ), депрессия (Д). Ведущая роль при этом принадлежит повышенному артериальному давлению (АД), которое вносит основной вклад в структуру смертности населения Российской Федерации [1].

В многочисленных исследованиях доказано наличие взаимосвязи уровня АД с другими ФР ССЗ [4,5,9,10]. Однако эти исследования выполнены при участии пациентов с различными стадиями гипертонической болезни, тогда, как известно, что факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) присутствуют у практически здоровых лиц уже в молодом возрасте и даже в детстве, т.е. задолго до клинической манифестации того или иного ССЗ. Поэтому представлялось практически важным оценить наличие корреляционных взаимосвязей показателей офисного и амбулаторного АД с факторами ССР у практически здоровых лиц молодого возраста и у лиц с дисрегуляцией АД, т.е. на доклинической стадии АГ.

Материал и методы

Обследованы 234 студента СтГМА обоего пола в возрасте 19-23 лет (средний возраст $21,4 \pm 0,2$ лет) — 73 юноши и 161 девушка.

Критериями включения в исследование были возраст 18-25 лет, обучение в высшем учебном заведении, согласие обследуемых на прохождение всех этапов исследования. Критерии исключения: наличие на момент обследования острого или обострения хронических заболеваний, несчастный характер обращения обследуемого для проведения исследования.

Обследование включало: опрос по стандартной анкете для выяснения паспортных данных, семейного анамнеза, наличия вредных привычек, определение антропометрических параметров, анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), измерение АД традиционным и мониторинговыми методами.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью портативного аппарата МД-01 «Дон» (г. Москва) амбулаторно в режиме «типичного рабочего дня», продолжалось в среднем $24 \pm 1,5$ часа. Интервал

между измерениями АД составлял 30 мин в период бодрствования и 60 мин во время сна. Все пациенты во время исследования заполняли индивидуальные дневники, где отражали физическую активность (ФА), умственную и эмоциональную нагрузки в дневное время, время отхода ко сну и подъем, а также качество сна. При этом анализировали 30 показателей. Критерием верификации АГ при СМАД было среднесуточное АД $\geq 125-130/80$ мм рт.ст., АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. днем (д) и АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. ночью (н) по рекомендациям ESC/ESH 2007, ВНОК (2008).

Измерение АД непрямым методом Н.С. Короткова (офисное измерение) производили на обеих руках трижды с 5-минутным интервалом в положении сидя в удобной позе. Среднее из 2-х последних измерений принимали в качестве уровня систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Для оценки офисного АД использовали классификации, рекомендованные ВНОК, 2008.

Сопоставление результатов офисного и амбулаторного АД давало возможность выделить лабильную АГ в виде двух ее форм — изолированной офисной (ИОАГ) и скрытой АГ. Заключение об ИОАГ делали на основании трехкратно зафиксированного повышенного АД при офисном измерении и нормальных его среднесуточных значениях. Скрытую АГ диагностировали при нормальных величинах офисного АД и повышенном АД по результатам СМАД. Лица с нормальным АД, как при офисном, так и при амбулаторном его измерении, относились к категории стабильной нормотонии. Случаи повышения АД по результатам двух методов классифицировались как стабильная АГ.

Оценка ФР ССЗ осуществлялась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ДЛП (ВНОК, 2007). Наследственность обследуемого считали отягощенной, если имелись указания на развитие ранних ССЗ у близких родственников (<65 лет у женщин, <55 лет у мужчин). Курившим считался человек, выкуривающий хотя бы 1 сигарету в день в течение последнего месяца и более или бросивший курить менее чем 1 год назад. Для характеристики индекса массы тела (ИМТ) использовали классификацию ВОЗ (1998), в которой степень (ст.) избытка или недостатка МТ оценивается по индексу Кетле (масса в кг/рост в м²). Выявление и оценка тяжести Д и тревоги (Т) проводились с помощью шкалы HADS. При этом выделяли три области значений суммарного показателя: 0-7 баллов — «норма», 8-10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия», ≥ 11 баллов — «клинически выраженная тревога/депрессия».

Результаты обработки с помощью пакета анализа STATISTICA, версия 6,0. Для сравнения относительных величин применялся критерий χ^2 . Для характеристики взаимосвязи двух признаков использовали коэффициент корреляции рангов Спирмена или Кенделла. Ранговую корреляцию по Спирмену применяли для оценки взаимосвязи количественных признаков. Ранговую корреляцию по Кенделлу применяли для оценки взаимосвязи двух порядковых признаков или порядкового и количественного признаков. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

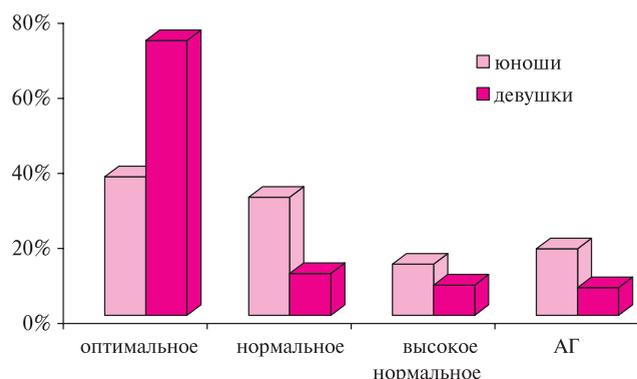


Рис. 1 Распределение студентов по уровню офисного АД.

срАДсут > 125/80 мм рт.ст.	Скрытая АГ 11,5%	Стабильная АГ 0,0%
	Стабильная нормотония 77,8%	Офисная АГ 10,7%
Офисное АД > 140/90 мм рт.ст. →		

Рис. 2. Варианты распределения по результатам двух методов измерения АД.

Результаты

Распространенность некоторых факторов ССР среди студенческой молодежи

АГ. Согласно полученным данным, в обследованном коллективе студентов по данным офисного измерения уровень АД, соответствующий оптимальному, имели 37% (n=27) юношей и 73,3% (n=118) девушек. Нормальное АД определялось у 31,5% (n=23) и 11,2% (n=18) студентов соответственно. Высокое нормальное — у 13,7% (n=10) юношей и 8,1% (n=13) девушек. АГ была зарегистрирована у 17,8% (n=13) юношей и 7,4% (n=12) девушек. Таким образом, оптимальное АД в 2 раза чаще встречалось у девушек, а нормальное и высокое нормальное, наоборот, в 3 и 2 раза чаще у юношей (рисунок 1).

В соответствии с результатами СМАД, нормальные среднесуточные, среднедневные и среднечасовые значения САД и ДАД имели 80,8% (n=59) юношей и 91,3% (n=143) девушек. Артериальная гипотония зарегистрирована у 1 девушки (0,6%). Амбулаторная АГ выявлялась у 19,2% (n=14) и 8,1% (n=13) студентов, соответственно.

По результатам комплексной оценки АД, обследуемые распределились следующим образом: 77,8% студентов соответствовали категории стабильной нормотонии. Все случаи повышенного АД при традиционном его измерении как у юношей, так и у девушек не были подтверждены результатами СМАД и поэтому классифицировались как ИОАГ

— 10,7% (n=25). Частота выявления скрытой АГ составила 11,5% (n=27) (рисунок 2).

Оценка распространенности некоторых других ФР ССЗ показала, что ОН имела место у каждого 2-го студента. Курившими на момент опроса оказались 26% молодых людей и 11,2% девушек. ИзМТ определялась у 19% юношей и 5,6% девушек. Результаты проведенного психологического тестирования показали, что практически у 7% обследованных имело место наличие клинически выраженной Т/Д (таблица 1).

Таким образом, основные модифицируемые ФР, такие как ИзМТ, курение и повышение АД среди юношей встречались в 3-5 раз чаще, чем среди девушек. Уже в молодом возрасте представители мужского пола оказываются в более неблагоприятном положении в плане уровня ССР, что в конечном итоге приводит к последствиям в виде самого большого в мире разрыва в ожидаемой продолжительности жизни российских женщин и мужчин [1]. По данным Государственного доклада о состоянии здоровья населения России, среди умерших в трудоспособном возрасте мужчины составляют ~ 80%. Уровень мужской смертности в 4 раза выше уровня женской и в 2-4 раза выше, чем в экономически развитых странах. Совокупность этих данных указывает на необходимость осуществления превентивных мероприятий в первую очередь среди лиц мужского пола, причем уже в молодом возрасте.

Таблица 1

Распространенность отдельных ФР ССЗ среди обследованных лиц молодого возраста

Факторы риска	Юноши n=73		Девушки n=161		Все n=234	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн
Офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	13	17,8*	12	7,4	25	10,7
Амбулаторное АД $\geq 125/80$ мм рт. ст.	14	19,2*	13	8,1	27	11,5
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	14	19,2*	9	5,6	23	9,8
ОН	34	46,6	86	53,4	120	51,3
Курение	19	26*	18	11,2	37	15,8
Т/Д	3	4,1	13	8,1	16	6,8

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с девушками.

Ассоциации офисного АД с основными ФР ССЗ. У юношей и девушек со стабильно нормальным уровнем АД между показателями офисного АД и рассматриваемыми факторами ССР достоверные корреляционные связи отсутствовали ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ, проведенный при дисрегуляции АД, выявил наличие некоторых достоверных взаимосвязей ($p < 0,05$). У юношей со скрытой АГ определялась корреляционная зависимость между САД и уровнем Т ($r = 0,94$), а также ДАД и ИМТ ($r = -0,78$). У девушек с ИОАГ и скрытой АГ достоверные корреляционные связи выявлены между ОН и САД ($r = 0,81$; $r = 0,77$ соответственно). Отмечены ассоциации ДАД с ИМТ у девушек со скрытой АГ ($r = -0,8$).

Таким образом, следует отметить, что у молодых людей с признаками дисрегуляции АД для показателей, характеризующих офисного АД, и некоторыми ФР ССЗ присутствовали корреляционные связи, которых не было у их сверстников со стабильно нормальным АД. Статистически значимые ассоциации определены для таких ФР, как ОН, ИМТ и уровень Т.

Ассоциации показателей амбулаторного АД и основных ФР ССЗ. Проанализированы корреляционные взаимоотношения между изученными факторами ССР и показателями суточной динамики АД. Для некоторых из них обнаружены статистически достоверные взаимосвязи с обозначенными ФР ($p < 0,05$).

У юношей со стабильной нормотонией были обнаружены взаимосвязи умеренной силы между ИМТ и вариабельностью (Var) ДАДн ($r = 0,56$), а также числом внешних стигм дизэмбриогенеза и пульсового давления (ПД)д ($r = 0,65$).

У юношей с ИОАГ наличие достоверных ассоциаций между ОН и показателями суточного профиля АД определено для ДАД₂₄ ($r = 0,75$), ДАДд ($r = 0,75$), индекса времени (ИВ) ДАДд ($r = 0,76$); у юношей со скрытой АГ такими показателями были среднее гемодинамическое давление в течение ночи (СГДн) ($r = 0,7$), ПДд ($r = 0,6$), ВарСАДд ($r = 0,65$). У юношей со скрытой АГ между показателями, характеризующими нагрузку САД в дневное и в ночное время, и уровнем Д обнаружена достоверная сильная положительная связь ($r = 0,8$ и $0,87$ соответственно). Связь факта курения с САДн также была достоверной и прямой ($r = 0,63$).

Для девушек со стабильной нормотонией выявленные взаимосвязи ОН с показателями СМАД имели слабую силу: ДАД₂₄ ($r = 0,21$), ДАДд ($r = 0,22$), ИВДАДд ($r = 0,27$), ВарСАДд ($r = 0,33$), ВарДАДд ($r = 0,22$).

У девушек с ИОАГ ОН коррелировала с некоторыми показателями суточного профиля АД, причем сила этой связи была выраженной: ДАД₂₄ ($r = 0,89$), ВарДАДн ($r = 0,81$). Сильная связь определялась

также между ИМТ и ДАД₂₄ ($r = -0,86$), ПДд ($r = 0,86$), ИВСАДд ($r = 0,86$) и ИВДАДд ($r = -0,86$).

Среди девушек со скрытой АГ достоверные корреляционные связи определены для ИМТ с САД₂₄ ($r = 0,73$), ДАД₂₄ ($r = -0,8$), ПД₂₄ ($r = 0,8$), ИВСАДд ($r = -0,8$). Уровень Д среди девушек со скрытой АГ продемонстрировал наличие взаимосвязи умеренной выраженности: с ДАДн ($r = 0,5$), с СГД ($r = 0,48$), с СИСАД ($r = -0,56$), СИДАД ($r = -0,69$), с ИВДАДн ($r = 0,61$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ между показателями, характеризующими уровень АД в течение сут, и факторами ССР показал, что у лиц с любым вариантом лабильной АГ в сравнении со стабильной нормотонией выявляется большее количество достоверных ассоциаций между обозначенными показателями и возрастает сила этих связей.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о наличии гендерных особенностей в распределении лиц молодежной популяции по уровню офисного АД. Отнесение молодого человека к категориям оптимального, нормального, высокого нормального или АГ в значительной степени зависит от половой принадлежности. Это предполагает необходимость доработки нормативов АД у молодежи с учетом пола.

В соответствии с полученными данными оказалось, что все случаи АГ, выявленной при обычном измерении (10,7%), оказались случаями ИОАГ. Еще у 11,5% обследованных студентов регистрировалось неопределяемое традиционным способом повышение АД, которое обозначается как скрытая АГ. В целом у 22,2% представителей учащейся молодежи имелись различные формы лабильной АГ. В изученной выборке случаи стабильной АГ, которая бы характеризовалась подъемом АД в присутствии медработника и без него в течение дня или ночи, отсутствовали.

Несмотря на то, что информация о возможной динамике указанных вариантов АГ ограничена, имеются данные о повышенном ССР у их носителей, что свидетельствует о том, что эти формы АГ могут иметь определенное клиническое значение.

В настоящем исследовании было показано, что принадлежность молодого человека к одному из выявленных вариантов АГ сочетается с большей распространенностью ФР ССЗ. Чаще всего присутствовали ОН и ИзМТ. Распространенность сочетания ФР в указанных категориях также была выше. Как среди юношей, так и среди девушек число лиц без ФР было наибольшим при стабильной нормотонии ($p < 0,05$). Комбинация 2 ФР чаще определялась при офисной и скрытой АГ. А 3 ФР отмечены только среди юношей с различными вариантами АГ.

Все сказанное выше, предполагает наличие более высокого относительного риска у лиц со скрытой и ИОАГ по сравнению с представителями стабильной нормотонии, а при проецировании имеющегося профиля рисков на зрелый возраст, можно предполагать более высокий абсолютный риск у этих лиц.

Получены данные о наличии у практически здоровых лиц молодого возраста корреляционных взаимосвязей ОН с некоторыми показателями суточного профиля АД. У девушек со стабильной нормотонией ассоциации ОН с ДАД_{24ч}, ИВДАД, ВарСАД, ВарДАД имели слабую силу. Связь ОН с показателями суточного профиля АД при дисрегуляции АД была сильной и имела прямую направленность.

Значение указанного ФР в молодежной популяции для формирования гр. риска по развитию АГ отмечено в ряде исследований. По данным литературы, повышенное АД выявляется в 3 раза чаще у подростков и лиц молодого возраста из семей, члены которых страдали АГ, чем у пациентов из семей, где такие случаи отсутствовали. Поэтому, являясь немодифицируемым, но легко выявляемым ФР, ОН может выступать в качестве критерия для стратификации гр. диспансерного наблюдения у молодежи с обязательным проведением им необходимого обследования для выявления АГ.

ИзМТ достоверно чаще имела место у юношей с любым вариантом АГ и девушек с ИОАГ. Проведенный корреляционный анализ показал, что у них между ИМТ и показателями офисного и амбулаторного АД существуют взаимосвязи, чаще с прямой направленностью, что подтверждается данными литературы о значении ИзМТ как ФР ССЗ.

Согласно данным ВОЗ, 16,8% женщин и 14,9% мужчин на планете имеют ИзМТ. Принципиально важен тот факт, что у значительной части пациентов ожирение (Ож) служит предиктором развития метаболического синдрома (МС), а кардиометаболические эффекты адипоцитов могут ускорять развитие сердечно-сосудистого континуума на всех его этапах. Связь между Ож и АГ была убедительно доказана во многих исследованиях. Фремингемское исследование показало, что у лиц среднего возраста с ИзМТ вероятность развития АГ на 50% выше, чем среди тех, кто не страдает Ож. Увеличение ИМТ сопровождалось достоверным повышением САД и ДАД, причем на каждые лишние 4,5 кг веса приходилось увеличение САД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин.

Отрицательная корреляционная зависимость уровня ДАД и ИМТ при дисрегуляции АД, по-видимому, объясняется наличием U-образной зависимости между этими показателями, т.е. дефицит МТ, как и ИзМТ, может выступать в качестве ФР развития АГ.

Клинически выраженная Т и/или Д у юношей обнаружена только у лиц с АГ, у девушек — во всех выделенных категориях, однако, у лиц со скрытой АГ достоверно чаще.

В ходе проспективных исследований получены доказательства того, что Д и другие психологические нарушения выступают в роли ФР ССЗ атеросклеротического генеза. Поэтому многие авторы считают, что указанные психологические особенности должны рассматриваться в совокупности с признанными ФР ССЗ. Д рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор течения уже развившихся ССЗ. По данным Simonsick E.M. et al., риск инсульта у пожилых больных АГ и выраженными симптомами Д в 2,3-2,7 раза выше, чем у больных АГ без Д. С другой стороны, Д, являясь независимым ФР ССЗ, может предрасполагать к развитию ССЗ. Возможными механизмами развития ССЗ, возникающего вследствие прямого влияния предшествующей Д, являются ДЛП, гиперкоагуляция, нарушение функции эндотелия, снижение активности иммунной системы, обусловленные гиперкортизолиемией, повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Полученные данные свидетельствуют о наличии сопряженности между параметрами суточного профиля АД и особенностями личности индивидуума. Достоверные взаимосвязи выявлены для юношей и девушек со скрытой АГ и касаются показателей суточного ритма и нагрузочных индексов САД и ДАД днем и ночью, а также СГД АДн. Эти особенности, по всей видимости, обусловлены избыточным влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему в течение сут., т.к. известно, что развитие Д сопровождается сдвигом нейровегетативного статуса в сторону симпатикотонии.

Таким образом, установлено, что ассоциации между основными факторами ССР и показателями, характеризующими АД, существуют уже в молодом возрасте у практически здоровых лиц. А при наличии того или иного варианта АГ сила этих связей возрастает и, кроме того, обнаруживаются новые взаимосвязи.

Выводы

Факторы ССР достаточно широко представлены среди студенческой молодежи. Курение, ИзМТ, тревожно-депрессивные расстройства выявлены в 15,8%, 9,8% и 6,8% случаев, соответственно. При этом у юношей они встречаются в 2-3 раза чаще, чем у девушек.

Сопоставление результатов офисного и амбулаторного методов оценки АД убеждают в преимущественном наличии у студентов лабильных форм АГ — ИОАГ (10,7%) и скрытой АГ (11,5%).

Студенты с любым вариантом лабильной АГ, в сравнении со сверстниками-нормотониками характеризуются увеличением абсолютных значений корреляционных связей и появлением дополнительных связей между показателями, характеризующими АД и некоторыми факторами ССР.

Ассоциированность лабильной АГ с основными факторами ССР у молодого контингента обосновывает необходимость включения в гр. риска лиц с указанными формами повышения АД, что позволит оптимизировать существующие программы по укреплению здоровья студентов.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году. *Здравоохранение Рос Федерации* 2004; 1: 3-20.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. *Терапевтический архив* 2004; 6: 22-4.
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность факторов риска среди больных артериальной гипертонией в Европейской части Российской Федерации. *Журнал Сердечных Недостатков* 2004; 6(28) т. 5: 282-5.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2001; 2: 3-7.
5. Шестерикова Н.В. Динамика распространенности артериальной гипертензии и ее связь с основными факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; 2(3): 356.
6. Betteridge DJ. In: *Obesity and cardiovascular diseases*. London 1998: 6-7.
7. Dyer AK, Eliot P, Shipley M, et al. Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in intersalt. *Hypertension* 1994; 23: 729-36.
8. *European Cardiovascular Disease Statistics* — British Heart Foundation and European Heart Network 2005.
9. *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Eur Heart J* 2003; 24 (17): 1601-10.
10. Ludwig DS. Childhood and Obesity — The Shape of Things to Come. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-5.

Поступила 22/12-2009

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 2

Н.С. Фролова*¹, Р.М. Шахнович¹, Е.М. Казначеева¹, О.В. Сироткина²,
А.Б. Добровольский¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия; ²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова РАН. Санкт-Петербург, Россия

Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 2

N.S. Frolova*¹, R.M. Shakhnovich¹, E.M. Kaznacheeva¹, O.V. Sirotkina², A.B. Dobrovolsky¹

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ²B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить частоту развития резистентности к аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клинические особенности, возможности преодоления и влияние на прогноз.

Материал и методы. Включены 100 больных с ОКС, лечившихся аспирином. В качестве критерия резистентности использован уровень агрегации тромбоцитов (АТ) с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ на 7 сут. терапии аспирином. Дополнительно был исследован метаболит тромбоксана А2 (ТхА2) – 11 дегидро тромбоксан В2 (11ДГТхВ2), а также маркеры воспаления, генетические полиморфизмы: гены субъединицы IIIa – Leu33Pro и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Результаты. Резистентность выявлена в 11 % случаев у больных с ОКС, принимавших аспирин в стандартной дозе 100 мг/сут. Большинство относилось к группе ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). У всех больных наблюдался фармакокинетический тип резистентности. Уровень 11ДГТхВ2 был выше исходно в группе ОКС, снижался на фоне терапии аспирином. 11ДГТхВ2 был выше в группе ОКСпST, чем в группе ОКС без подъема ST (ОКСбпST). Чаще наблюдался истинный тип резистентности, когда на фоне высокого уровня АТ отмечалась высокая концентрация 11ДГТхВ2. Прогноз у больных с уровнем метаболита > 438 нг/ммоль креатинина был достоверно хуже, чем у больных с низкими значениями показателя. При изучении маркеров воспаления у резистентных больных уровни интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 и С-реактивного белка (СРБ) были достоверно выше исходно и в других точках наблюдения, чем у чувствительных. Отсутствовала достоверная связь между полиморфизмами Leu33Pro и A842G и резистентностью к аспирину, A842G встречался чаще у резистентных больных.

Заключение. У резистентных больных отмечен повышенный уровень метаболита ТхА2 (истинный тип). У больных с ОКС и высоким уровнем 11ДГТхВ2 прогноз был хуже. Резистентность к аспирину связана с активацией воспалительного процесса. Связь между развитием резистентности и наличием изученных генетических полиморфизмов отсутствовала.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; резистентность к аспирину; острый коронарный синдром; агрегация тромбоцитов; маркеры воспаления; генетические полиморфизмы.

Aim. In patients with acute coronary syndrome (ACS), to investigate the prevalence of aspirin resistance, its clinical features, prognostic effects, and potential correction.

Material and methods. The study included 100 ACS patients receiving aspirin. Aspirin resistance was diagnosed if at Day 7 of aspirin therapy, the level of platelet aggregation (PLA) with arachidonic acid was $\geq 20\%$. In addition, a thromboxane A2 (TxA2) metabolite – 11-dehydro-thromboxane B2 (11DHTxB2), as well as inflammation markers and genetic polymorphisms (sub-unit IIIa – Leu33Pro and cyclooxygenase-2 (COG) genes) were studied.

Results. Aspirin resistance was diagnosed in 11% of ACS patients, receiving aspirin in a standard dose of 100 mg/d. The majority of aspirin-resistant patients had ACS with ST segment elevation (STE-ACS). In all aspirin-resistant

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Frolik78@mail.ru
Тел. +7-916-234-72-49

[*Фролова Н.С. (*контактное лицо) – врач палаты интенсивной терапии, ¹Шахнович Р.М. – с.н.с. отдела неотложной кардиологии, ¹Казначеева Е.М. – с.н.с. лаборатории иммунологии, ²Сироткина О.В. – с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ¹Добровольский А.Б. – в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза].

individuals, the resistance was pharmacokinetic. The level of 11DHTxB₂, increased at baseline in ACS patients and especially in those with STE-ACS, was reduced during aspirin therapy. The combination of high PLA and high 11DHTxB₂ levels was typically associated with true aspirin resistance. In patients with metabolite levels >438 ng/mmol creatinine, prognosis was significantly worse than in those with lower levels of this parameter. In aspirin-resistant patients, the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, and C-reactive protein (CRP) at baseline and throughout the study were significantly higher than in aspirin-sensitive subjects. There was no significant association between aspirin resistance and Leu33Pro or A842G polymorphisms, while A842G polymorphism was more common in aspirin-resistant patients.

Conclusion. In aspirin-resistant patients, the level of TxA₂ metabolite is increased (true resistance). In ACS individuals with high levels of 11DHTxB₂, the prognosis was worse. Aspirin resistance could be linked to inflammation activation. There was no consistent association between aspirin resistance and studied genetic polymorphisms.

Key words: Acetylsalicylic acid, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation, inflammation markers, genetic polymorphisms.

В предыдущем номере журнала были опубликованы данные по резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) – аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клиническая характеристика резистентных больных, типы резистентности, встречающиеся в данной группе (гр.). Была показана нецелесообразность увеличения дозы аспирина в качестве метода лечения резистентности [1]. Во второй части статьи будут опубликованы данные по маркерам воспаления и генетические аспекты исследования.

Материал и методы

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось всем больным исходно, через 7 сут., через 30 сут., а также через 6–8 мес. с момента госпитализации. Уровень оптической АТ измерялся на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НПФ “Биола”, в качестве индуктора использовалась арахидоновая кислота (АК) в концентрации 0,5 мг/дл.

Критерием резистентности к АСК считали уровень АТ ≥ 20 % на фоне приема препарата. Данный критерий выработан Gum P, et al. (2003) и широко используется многими исследователями [2].

Для определения уровня 11 дегидро тромбоксана В₂ (11ДГТxB₂) образцы мочи собирали при поступлении, а также утреннюю порцию мочи на 7 сут., 30 сут. и через 6–8 мес. наблюдения. Мочу помещали в пробирки с консервантом (индометацин 250 мкг) и замораживали при температуре -60°C для серийных определений. После размораживания образцы центрифугировали при комнатной температуре при 10000 g в течение 10 минут. Для определения 11ДГТxB₂ были использованы коммерческие наборы производства “Neogen”. Результаты представлялись в виде соотношения 11ДГТxB₂/креатинин (Кр) (нг/ммоль).

Иммунологические исследования выполняли в лаборатории клинической иммунологии РКНПК (руководитель – проф. Масенко В.П.) Для определения уровня интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 использовали иммуноферментные наборы фирмы BenderMedSystems (BMS) в соответствии в инструкции изготовителя. Принцип метода заключается в определении “свободных” форм человеческих цитокинов в сыворотке методом иммуносорбции (метод ELISA). Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось иммунофермен-

тным методом с использованием набора “Cytoimmune Science” (норма < 2,5–3 мг/л).

Генетический анализ А-842G ЦОГ-1 и Leu33Pro рецептора GPIIb осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеаз PstI, MnlI, ScaI и MspI как описано в более ранних работах [3–5]. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для генетического исследования выделяли из цельной венозной крови, забранной в пробирку с ЭДТА, стандартным фенол-хлороформным методом. Для визуализации результатов продукты рестрикционного анализа подвергали электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле соответствующей концентрации, окрашивали бромистым этидием и наблюдали в УФ-свете.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение года.

При статистической обработке результатов использовали пакеты прикладных статистических программ STATISTICA v 6.0 для каждой из непрерывных величин приведены в таблицах либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении гр. в зависимости от типа распределений анализируемых показателей использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера. С использованием бинарной логистической регрессионной модели вычисляли отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Значимость регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Кривые выживаемости Каплана-Мейера оценивались по отсутствию конечных точек в течение периода наблюдения.

Результаты

Метаболит ТxA₂ – 11ДГТxB₂

У больных с ОКС наблюдалась достоверная динамика уровня 11ДГТxB₂ в моче между первыми и 7 сут. наблюдения: 610 и 438 нг/ммоль Кр, соответственно (p<0,01). В дальнейшем существенных изменений показателей не отмечено (рисунок 1).

Исходно уровень метаболита ТxA₂ был выше в гр. больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), чем в гр. ОКС без подъема ST (ОКСбпST): 935 нг/ммоль Кр vs 501 нг/ммоль Кр (p=0,04). В дру-

Таблица 1

Маркеры воспаления у больных с ОКС

Маркеры		ОКСпСТ	ОКСбпСТ	p
IL-6, пг/мл	– исходно	11,1±10,1	3,03±3,4	<0,001
	– 7 сут.	7,3±4,38	2,9±3,3	<0,001
	– 30 сут.	4,6±2,7	3,08±2,7	0,80
	– 6-8 мес.	4,6±3,8	3,3±3,4	0,69
IL-10, пг/мл	– исходно	16,5±8,8	5,06±5,4	0,003
	– 7 сут.	3,8±2,2	4,2±3,9	0,8
	– 30 сут.	4,03±3,4	3,8±3,3	0,8
	– 6-8 мес.	2,9±1,2	4,9±4,4	0,3
СРБ, мг/л	– исходно	6,87±7,8	2,31±1,71	<0,001
	– 7 сут.	11,9±2,6	6,61±6,2	0,02
	– 30 сут.	3,7±3,9	2,09±0,15	0,5
	– 6-8 мес.	2,05±2,4	3,39±2,29	0,5

гих точках достоверные различия между двумя группами отсутствовали.

В настоящее время не определено значение уровня метаболита, являющееся критерием диагностики резистентности к аспирину. Считали, что уровень 11ДГТхВ₂ у больных с ОКС выше медианы этого показателя, которая равнялась во второй точке 438 нг/ммоль Кр, отражал недостаточное подавление синтеза Тх аспирином на 7 сут.

При сопоставлении результатов по АТ с АК с данными по 11ДГТхВ₂, оказалось, что у 8 из 10 (80 %) резистентных к АСК больных наблюдался высокий уровень метаболита, что свидетельствует об истинном типе резистентности. И только у 2 больных (20 %) был ложный тип резистентности к аспирину, когда, несмотря на отсутствие подавления АТ, уровень метаболита Тх снижался (p=0,02).

У больных с ОКС в гр. с повышенным уровнем метаболита отмечался достоверно больший процент неблагоприятных событий – 37 %, тогда как в гр. с низким уровнем метаболита только в 19 % случаев (p=0,04). Та же тенденция сохраняется в гр. с ОКСпСТ и ОКСбпСТ, но различия не достигают достоверности.

На рисунке 2 приведены кривые выживаемости у больных с уровнем метаболита Тх > и < 438 нг/ммоль Кр. Кривые расходятся к 200 сут. наблюдения, различия достоверны и сохраняются до конца периода наблюдения.

Маркеры воспаления

В гр. ОКС IL-6 исходно составил 6,2±1,8 пг/мл, через 7 сут. – 4,7±4,2 пг/мл, через 30 сут. 3,9±2,8 пг/мл и в конце периода наблюдения 4,0±3,5 пг/мл. Достоверные различия отсутствовали. Уровень IL-6 исходно и через нед. был достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 11,1±10,1 пг/мл vs 3,03±3,0 пг/мл исходно и 7,3±4,38 пг/мл vs 2,9±2,3 пг/мл (p<0,001).

IL-10 у больных с ОКС исходно составил 9,6±4,1 пг/мл, затем к 7 сут. – 4,1±2,8 пг/мл (p<0,05), к 30 сут. – 3,9±3,4 пг/мл и в конце периода наблюдения – 3,8±3,2 пг/мл. Этот маркер исходно был

достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 16,5 пг/мл vs 5,08 пг/мл (p=0,03). В остальных точках существенных различий между двумя гр. не обнаружено.

СРБ при поступлении в гр. ОКС был 5,5±4,8 мг/л, к 7 сут. его уровень достоверно повышался – 10,3±9,6 мг/л, к концу месяца его содержание снижалось до нормальных значений 3,4±3,2 мг/л, а концу периода наблюдения стал 2,9±2,3 мг/л. СРБ исходно был выше в гр. ОКСпСТ,



Рис. 1 Уровень метаболита ТхА2.

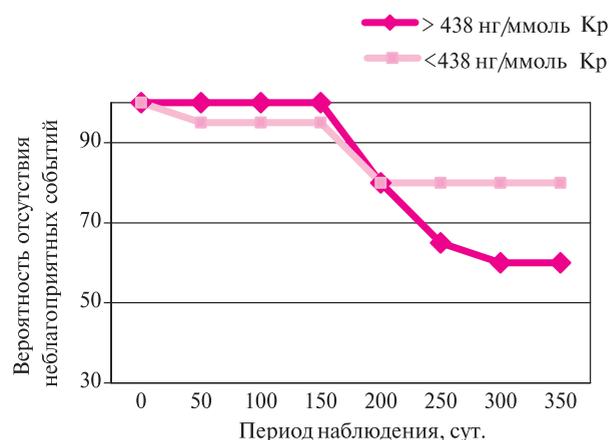


Рис. 2 Вероятность отсутствия неблагоприятных событий у больных с высоким и низким уровнем метаболита.

Таблица 2

Маркеры воспаления у резистентных и чувствительных к аспирину больных

Маркеры		R+	R-	p
IL-6	– исходно	10,4±6,3	5,67±5,9	0,015
	– 7 сут.	7,3±3,9	4,4±4,32	0,011
	– 30 сут.	6,29±3,06	55±4,3	0,03
	– 6-8 мес.	5,66±4,4	3,58±3,5	0,09
IL-10	– исходно	24,05±8,6	7,74±9,68	<0,001
	– 7 сут.	3,89±1,7	4,1±4,3	0,9
	– 30 сут.	6,13±6,1	3,6±2,76	0,006
	– 6-8 мес.	3,27±0,62	3,85±3,8	0,9
СРБ	– исходно	11,8±11,04	4,64±4,8	0,001
	– 7 сут.	15,34±13,4	9,2±8,3	0,05
	– 30 сут.	2,64±2,6	3,7±3,01	0,7
	– 6-8 мес.	0,99±0,68	2,9±2,6	0,04

Таблица 3

Частота распространения полиморфизма LeuPro/ProPro у резистентных к аспирину больных

	LeuLeu	LeuPro/ProPro
Резистентные к аспирину	8 (73 %)	3 (27 %)
Чувствительные к аспирину	62 (70 %)	27 (30 %)

Таблица 4

Частота распространения полиморфного варианта A842G у резистентных и чувствительных больных к аспирину

	AA	AG
Чувствительные к аспирину	82 (92 %)	7 (8 %)
Резистентные к аспирину	9 (82 %)	2 (18 %)

чем у больных ОКСбпСТ: 6,87±6,8 мг/л vs 2,31±1,71 мг/л ($p<0,001$), а также через неделю лечения: 11,9±2,6 мг/л vs 6,61±6,2 мг/л ($p=0,02$). В остальных точках различий между двумя гр. не обнаружено (таблица 1).

При изучении содержания маркеров у резистентных к аспирину больных, оказалось, что уровень IL-6 был достоверно выше исходно и во всех остальных точках наблюдения, чем у чувствительных пациентов. Исходные показатели IL-6 у резистентных и чувствительных к АСК больных составили 10,4±6,3 пг/мл vs 5,67±5,9 пг/мл ($p=0,015$). Через нед. уровень IL-6 был 7,3±3,9 пг/мл vs 4,4±4,3 пг/мл ($p=0,01$). Через 30 сут. показатели также достоверно различались: 6,3±3,06 пг/мл vs 3,55±4,3 пг/мл. К концу периода наблюдения сохранялась аналогичная тенденция, но отличия оказались недостоверными: 5,66±4,4 пг/мл vs 3,68±3,5 пг/мл.

IL-10 также был выше у резистентных к аспирину больных в первой точке, чем у чувствительных: 24,05±8,6 пг/мл vs 7,74±9,68 пг/мл ($p<0,001$). На 30 сут. содержание данного маркера также было выше у резистентных больных, причем различия статистически значимы: 6,13±6,1 пг/мл vs 3,6±2,76 пг/мл. В остальных точках две гр. по данному показателю существенно не различались.

Та же тенденция отмечена в отношении СРБ: исходно и через 7 сут. приема аспирина этот показатель был достоверно выше в гр. резистентных боль-

ных по сравнению с гр. чувствительных. Данные по маркерам воспаления представлены в таблице 2.

Генетический анализ

В работе был изучен полиморфизм гена субъединицы IIIa рецептора IIb/IIIa – Leu33Pro, заключающийся в моноаминокислотной замене лейцина на пролин в положении 33, также известный как P1^{A1}/P1^{A2}, а также полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) – 1 A-842G.

Полиморфизм гена гликопротеина (ГП) IIIa – Leu33Pro GPIIIa

Тип LeuLeu (дикий или исходный вариант) встречался у 30 больных (61 %) с ОКСбпСТ и у 40 (78 %) с ОКСпСТ. В 39 % случаев имели место полиморфные варианты LeuPro или ProPro у больных с ОКСбпСТ и в 23 % случаев у больных с ОКСпСТ, причем эти различия статистически значимы ($p=0,05$). Изучаемые полиморфизмы не связаны с развитием резистентности к аспирину (таблица 3). Не обнаружены значимые корреляции между наличием этих полиморфизмов и АТ с различными индукторами.

Полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) 1 типа

Изучали мононуклеотидную замену А (аденин) на G (гуанин) в положении 842 гена ЦОГ 1 типа – фермента, который является основной точкой приложения действия АСК. Оказалось, что дикий или исходный вариант AA встречался в 100 % случаев у больных с ОКСбпСТ и в 82 % случаев у больных

с ОКСпСТ. Полиморфный вариант AG встречался в 18 % случаев у больных с ОКСпСТ. У больных с ОКСбпСТ варианты AG отсутствовали ($p=0,003$).

В работе не отмечено достоверного влияния этого полиморфизма на развитие резистентности к аспирину, однако полиморфный вариант встречался чаще в гр. резистентных больных: 18 % vs 8 % чувствительных ($p=0,3$) (таблица 4).

Отдельно изучалась взаимосвязь между уровнем АТ с различными индукторами – АК, аденозиндифосфатом (АДФ), и генетическими полиморфизмами. Выявлена слабая положительная корреляция между АДФ-индуцированной АТ и наличием полиморфизма A842G: коэффициент корреляции Спирмена $r=0,23$ ($p<0,05$).

Прогноз у больных с ОКСпСТ, имевших полиморфный вариант AG, был несколько хуже, чем у больных с диким типом, однако данные не достигали статистической значимости ($p=0,3$).

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются критерии резистентности к АСК, стандартизации методов ее выявления, необходимости рутинного исследования функции тромбоцитов у кардиологических больных на фоне антиагрегантной терапии, возможности преодоления резистентности к аспирину. По данным литературы частота выявления резистентности к аспирину составляет от 5 % до 56 % [1,2,6,7].

В качестве дополнительного метода изучения резистентности к аспирину использовано определение уровня метаболита ТхА₂, 11ДГТхВ₂. Уровень метаболита ТхА₂ в настоящей работе оказался значительно выше (медиана во второй точке составила 438 нг/ммоль Кр), чем результаты приведенные [8] (максимальный уровень 95 нг/ммоль Кр), что может быть связано с методическими различиями (образцы мочи замораживались и хранились с консервантом, тогда как в оригинальной работе тесты производились сразу же). Исходно отмечалось более высокое содержание данного метаболита у всех больных. На фоне терапии АСК происходило достоверное снижение уровня 11ДГТхВ₂. В гр. больных с ОКСпСТ этот показатель был выше, чем в гр. ОКСбпСТ. Более высокие цифры отражают процесс массивного тромбообразования. Дальнейшее снижение показателя на фоне терапии аспирином говорит о подавлении синтеза ТхА₂. По-видимому, по уровню метаболита можно судить о резистентности к аспирину. Чем выше этот показатель, тем менее эффективна АСК. Следует отметить, что у большинства больных с ОКС в исследовании наблюдался истинный тип резистентности к аспирину: у 8 из 10 резистентных больных на фоне недостаточного подавления уровня АТ наблюдался повышенный уровень метаболита ТхА₂. Существует мало работ, сочетающих несколько видов контроля эффективности

аспирина: контроль за функцией тромбоцитов осуществлялся при помощи метода PFA-100, дополнительно определялся метаболит ТхА₂ в моче. Было показано, что на фоне достаточного снижения АТ уровень метаболита оставался высоким [9].

Сохраняющийся высокий уровень метаболита связан с неблагоприятным прогнозом [8]. Аналогичные результаты были получены в настоящей работе, причем различия были достоверными.

В качестве возможных причин возникновения резистентности к АСК рассматривали активацию процесса воспаления, а также ряд генетических полиморфизмов.

Оказалось, что IL-6, IL-10 и СРБ были достоверно выше в гр. резистентных к аспирину больных. Существует небольшое количество работ, посвященных этом вопросу. Было отмечено, что повышенный уровень СРБ связан с возникновением резистентности к аспирину [10]; показано, что назначение низких доз аспирина не влияет на уровень СРБ и IL-6, однако в это исследование были включены здоровые добровольцы, у которых не наблюдалось значительного повышения воспалительных маркеров [11]; отмечено, что у больных ишемической болезнью мозга, резистентных к аспирину, уровень IL-6 был достоверно выше, чем у чувствительных больных [12]. Связь развития резистентности к АСК и повышения уровня маркеров воспаления объяснима: в состояниях, ассоциированных с активацией воспалительного процесса, нетромбоцитарные источники ТхА₂ (например, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки) и активация ЦОГ-2 могут вести к неконтролируемому синтезу Тх. Такие альтернативные источники синтеза Тх активны при СД, гиперлипидемии (ГЛП), курении, сердечной недостаточности (СН) и ОКС.

Резистентность к аспирину не была связана с генетическими полиморфизмами Leu33Pro рецептора П₁а или A842G ЦОГ-1. По этому вопросу в литературе противоречивая информация. В нескольких небольших работах было показано, что носители варианта Leu/Pro или Pro/Pro чаще бывают резистентными к АСК [13,15]. Однако есть работы, в которых связь резистентности к аспирину и этого полиморфизма недостоверна [14,16,17]. Другим возможным механизмом развития резистентности к аспирину являются различные полиморфизмы гена ЦОГ-1. В исследовании носители мутантного аллеля – 842G в 60 % случаев были резистентными к АСК [18]. Полностью противоположные результаты получены в другой работе: носители данного аллеля имели высокую чувствительность к аспирину [19]. В настоящей работе наблюдалась тенденция к более частому развитию резистентности к аспирину у носителей аллеля – 842G.

Заключение

Показано, что резистентность к аспирину, выявляемая по уровню АТ, индуцированной АК, чаще встречается у больных с ОКСпСТ, чем у больных с ОКСбпСТ. У большинства резистентных к аспирину пациентов отмечен повышенный уровень метаболита ТхА₂, что свидетельствует о ее истинном типе. У больных с ОКС с высоким уровнем 11ДГТхВ₂ был худший прогноз.

Литература

1. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., и др. Резистентность к аспирину у больных ОКС. Часть 1. Кардиоваск тер профил 2010; 6: 40-6.
2. Gum PA. Prospective, blinded determination of the natural history of th aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41: 961-5.
3. van Schaik R, de Wildt S, Brosens R, et al. The CYP3A4*3 allele: Is it really rare? Clinical Chemistry 2001; 47: 1104-6.
4. Sirotkina O, Novikova A, Vavilova T. The new single nucleotide polymorphisms of ADP receptor P2Y12 gene affected platelet aggregation and myocardial infarction development were found in Russia. J Thromb Haemost 2005; 3(Suppl 1): P0980.
5. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. J Clin Invest 1989; 83: 1778-87.
6. Tarjan J. The rate of ASA non – responders among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary ASA prophylaxis. Orv Hetil 1999; 240(42): 2334-43.
7. Chen W-H, Lee P-Y, William Ng, et al. Aspirin resistance is associated with high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. JACC 2004; 43: 1122-6.
8. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
9. Andersen K., Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. Thromb Research 2002; 108: 37-42.
10. Kahraman G, Sanin T, Killic T, et al. The frequency of aspirin resistance and its risk factors in patients with metabolic syndrome. Intern J Cardiol 2007; 115(3): 391-6.
11. Feldman, Ishwarlal J, Sridevi D, et al. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B₂ concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. JACC 2001; 37: 2036-41.
12. Englyst NA. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. J Cerebral Blood Flow & Metabolism 2008; 28: 1196-203.
13. Szczeplik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. Br J Haematol 2000; 110: 965-7.
14. Dropinski J, Musial J, Sanak M, et al. Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. Thromb Res 2007; 119: 301-3.
15. Papp E, Havasi V, Bene J, et al. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? Ann Pharmacother 2005; 39: 1013-8.
16. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, et al. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. Lancet 1998; 351: 1253.
17. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa PI (A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000; 101: 1013-8.
18. Lepantalo A, Mikkelsson J, Resendiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. Thromb Haemost 2006; 95: 253-9.
19. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 122-30.

Поступила 06/07-2010

Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда

О.Л. Барбараш^{1*}, Н.Б.Лебедева¹, В.Н. Каретникова¹, С.А.Бернс¹, В.В. Кашталап²,
Л.С. Барбараш²

¹Кемеровская государственная медицинская академия. Кемерово, Россия; ²УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово, Россия

Pro-inflammatory cytokines and depression in myocardial infarction

O.L. Barbarash^{1*}, N.B. Lebedeva¹, V.N. Karetnikova¹, S.A. Berns¹, V.V. Kashtalap²,
L.S. Barbarash²

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

Цель. Оценить взаимосвязь факторов воспаления с уровнем тревоги (Тр) и депрессии (Д) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. 100 пациентов с ИМ, находившихся на стационарном лечении по поводу Q-ИМ; средний возраст пациентов — 62,0±1,3 года. Методы обследования психологического статуса: шкала депрессии Цунга, шкалы личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина. Для оценки взаимосвязи факторов воспаления с уровнями Тр и Д в качестве маркеров воспаления оценивались уровни интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. Наличие у пациентов в ранние сроки после перенесенного ИМ симптомов Д и повышенной Тр ассоциируется с высоким риском развития в течение года сердечно-сосудистых событий. Среди пациентов с ИМ одного класса тяжести наличие симптомов Д и Тр ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-γ.

Заключение. Одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов, является активация субклинического воспаления.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, депрессия, тревожность, провоспалительные цитокины, прогноз.

Aim. To assess the associations between inflammatory factors and anxiety (A) and depression (D) levels in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 100 MI patients, hospitalised with a diagnosis of Q-wave MI (mean age 62,0±1,3 years). The methods of psychosocial status assessment included Zung depression scale and Spielberger-Khanin personal and reactive anxiety scales. The inflammatory markers of interest included interleukins (IL) 1-beta, IL-6, IL-8, IL-10, and C-reactive protein (CRP).

Results. D and A symptoms in the early post-MI stage were associated with higher risk of cardiovascular events in the following year. Among MI patients with comparable MI severity, D and A symptoms were linked to higher levels of pro-inflammatory cytokines IL-1-beta, IL-8, IL-8, and INF-gamma.

Conclusion. In MI patients with D and A symptoms, one of the mechanisms of poor prognosis is an activation of subclinical inflammation.

Key words: Myocardial infarction, depression, anxiety, pro-inflammatory cytokines, prognosis.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: olb61@mail.ru
Тел.: (384-2) 64 32 79
Факс: (384-2) 64 33 08

[¹Барбараш О.Л. (*контактное лицо) — зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Лебедева Н.Б. — доцент кафедры последипломной подготовки врачей первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи, ¹Каретникова В.Н. — доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Бернс С.А. — профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ²Кашталап В.В. — зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ²Барбараш Л.С. — директор].

В настоящее время все больше фактов свидетельствует о том, что психоэмоциональные дисфункции — такие, как большая депрессия (Д), тревожность (Т), враждебность, злость и низкий социально-экономический статус являются предвестниками неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [6,29,30,36].

Связь Д и ее степени (ст.) выраженности с неблагоприятным прогнозом иллюстрируют многочисленные исследования [5,15,42].

Однако до сих пор дискутируется вопрос о том, является ли Д у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) фактором, повышающим риск развития СССР и смерти, либо она служит только маркером повышенного риска, обусловленного другими факторами [2,32]. Большинство клинических проспективных исследований, доказывая, что симптомы Д являются предикторами увеличения смертности после ИМ, не оценивают тяжесть самого ИМ [2,25,44]. Вместе с тем существуют данные о том, что выраженность депрессивных и тревожных расстройств растет по мере увеличения тяжести ИМ [10].

В настоящее время отсутствуют исчерпывающие объяснения, почему пациенты с Д и высокой Т имеют менее благоприятный прогноз. Однако известно, что психоэмоциональные нарушения изменяют функцию ряда регуляторных систем мозга, контролирующих систему кровообращения [26,36]. Следствием этого является нарушение нейрогуморального гомеостаза с развитием прокоагулянтных, вазоконстрикторных и других эффектов [26,37]. Немногочисленные исследования последних лет связывают развитие Д с изменениями уровня провоспалительных цитокинов [24,30,40]. Однако в большинстве своем эти исследования оценивают вклад провоспалительного потенциала крови в развитие Д у пациентов со стабильными формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [19,34,39]. Исследования маркеров воспаления у пациентов с Д не дали однозначных результатов. В одних работах продемонстрирована экспрессия таких цитокинов, как интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) [31,36,40], в других показано, что уровень ИЛ-1 β был повышен, а ИЛ-6 — понижен [23]. Противоречивые данные получены и в отношении уровня С-реактивного белка (СРБ): выявлено либо повышение его уровня [13], либо отсутствие изменений у пациентов с Д [11]. Существует мнение об отсутствии связи между психоэмоциональными нарушениями и воспалением, не отрицая при этом, что маркеры субклинического воспаления являются предикторами ишемической болезни сердца (ИБС) [16]. Есть точка зрения о том, что провоспалительные маркеры изменчивы в зависимости от вида психоэмоциональных нарушений и их выраженности [18].

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи факторов воспаления с уровнем тревоги (Тр) и Д у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование включены 100 больных ИМ, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении Кемеровского кардиологического диспансера по поводу Q-образующего ИМ (Q-ИМ). Средний возраст пациентов — $62,0 \pm 1,3$ года. Передняя локализация ИМ диагностирована у 52 %, задняя (задне-нижняя) — у 48 % больных. У 34 пациентов диагностирован I класс тяжести сердечной недостаточности (СН) по Killip, у 34 — II, у 3 пациентов — III. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Л.Ф.Николаевой и Д.М. Аронова (1988). При этом II класс тяжести ИМ выявлен у 34, III — у 50 и IV — у 16 пациентов. Неосложненное течение госпитального периода заболевания отмечено у 24 больных.

Больные обследовались на 5-7 сут. от развития ИМ — начало формирования подострого периода по электрокардиограмме (ЭКГ) и через год. Все пациенты получали стандартную терапию: дезагреганты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Клинический статус оценивали традиционно. Методы оценки психологического статуса включали шкалу Д Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой в НИИ им. Бехтерева, шкалы личностной и реактивной Т Спилбергера-Ханина. Для оценки взаимосвязи факторов воспаления с уровнями Тр и Д в качестве маркеров воспаления определяли содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и интерферона γ (ИНФ- γ) с использованием тест-наборов (Bio Source International Inc., USA). Содержание высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) оценивалось количественным методом (Тест UBI MAGIWEI™ CRP Quantitative) ИФА (спектрофотометр Stut Fax 3300 580/630 Нм).

В постинфарктном периоде в течение года анализировали “конечные точки”; на основании клинического обследования выделяли 3 группы (гр.) больных: I гр. — с благоприятным течением — приступы стенокардии 0-I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, недостаточность кровообращения (НК) не > I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), без нарушений желудочкового ритма (НЖР); II гр. — с относительно благоприятным течением — с приступами стенокардии II ФК, НК II ФК, без периодов прогрессирования болезни; III гр. — с неблагоприятным течением — с приступами стенокардии и НК > II ФК, НЖР; повторными госпитализациями по поводу прогрессирующей стенокардии или ИМ.

Результаты

В настоящем исследовании по шкале Цунга признаки легкой Д ситуативного генеза выявлены у 6 (%) больных (средний балл $52,1 \pm 1,3$). При анализе различий в среднем балле Д по шкале Цунга у пациентов с различным классом тяжести доказано, что с увеличением класса тяжести ИМ повышается средний балл Д, и он сохраняется высоким в течение года (рисунок 1). У пациентов со II классом тяжести ИМ средний балл Д в госпитальном

Таблица 1

Средние баллы Д и Тр у пациентов с различным течением постинфарктного периода на госпитальном этапе обследования и через год

группы/показатели	Благоприятное течение, (n=17) 1	Относительно благоприятное течение, (n=46) 2	Неблагоприятное течение, (n=37) 3
Ср. балл Д, 5–7 сут	31,±1,8 p ₁₋₃ <0,01	34,8±1,1	37,7±1,9
Ср. балл Д, год	31,7±1,1 p ₁₋₃ <0,001	37,3±1,1 p ₁₋₂ <0,001	38,5±1,3
Ср.балл ЛТ, 5–7 сут	44,2±1,6 p ₁₋₃ <0,001	48,6±1,7	52,3±1,7
Ср.балл ЛТ, год	41,7±1,5 p ₁₋₃ <0,001	46,5±1,9 p ₁₋₂ <0,05	53,5±1,9
Ср. балл РТ, 5–7 сут	29,5±1,5 p ₁₋₃ <0,01	31,8±1,4	34,6±1,8
Ср. балл РТ, год	29,2±1,4 p ₁₋₂ <0,01	32,5±1,4	34,4±1,4 p ₁₋₃ <0,001

Примечание: в пределах одной гр. через год не было достоверных отличий по сравнению с госпитальным этапом.

Таблица 2

Различия провоспалительных показателей в зависимости от уровней Д и Тр в общей гр. больных

Показатели	СРБ, мг/дл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНОα, пг/мл	ИНФ-γ, пг/мл
Д>45, n=24	13,55±0,3	95,39±4,8	5,65±1,4	78,9±4,7	6,26±1,3	4,46±0,8	49,28±8,0
Д<45, n=62	8,37±0,2	78,31±5,8	3,52±0,4	48,48±5,5	1,44±1,4	3,38±0,4	31,02±2,111
p	<0,001	0,06	0,06	<0,001	<0,001		0,006
ЛТ>45, n=59	8,9±0,8	78,1±7,5	3,86±0,6	69,59±6,8	1,57±0,4	4,88±0,9	44,56±4,9
ЛТ <45, n=27	7,67±1,3	87,34±8,1	3,09±0,4	59,14±5,2	1,29±0,3	1,41±0,5	19,3±5,2
p						<0,001	0,004
РТ >45, n=50	10,62±0,9	99,7±9,4	4,21±0,4	80,83±7,8	1,23±0,3	5,51±0,6	43,96±4,9
РТ <45, n=36	6,76±1,1	76,34±5,2	3,17±0,7	50,65±12,6	1,47±0,6	1,85±0,3	24,14±6,6
p	0,01	0,02	0,1	0,04		<0,001	0,03
Выжившие, n=83	7,65±0,7	87,59±4,4	3,51±0,4	62,12±4,5	1,49±0,3	2,33±0,4	32,31±6,8
Смерть, n=3	21,98±8,7	100,8±12,5	3,87±0,8	106,63±22,2	0,72±0,6	5,8±0,5	34,02±8,2
p	<0,001						

Примечание: p указано только для достоверных различий.

периоде составил 32,7±1,4, в то время как у больных ИМ IV класса тяжести — 38,2±1,5 (p=0,01). Через год после перенесенного ИМ средний балл Д достоверно увеличился в гр. пациентов II класса тяжести до 34,5±1,2 балла и остался высоким в гр. IV класса тяжести — 38,6±1,4 балла.

При анализе постинфарктного периода выяснено, что у больных с его благоприятным течением на госпитальном этапе обследования, и через год после перенесенного ИМ средний балл Д был достоверно ниже, чем в гр. больных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением, что подтверждает предположение о взаимосвязи тяжести ИМ и уровня Д (таблица 1).

При оценке шкал Т выяснено, что у 56 (56 %) больных диагностирована высокая личностная Т (ЛТ) — средний балл 49,4±1,5, у 37 (37 %) больных — умеренно повышенная ЛТ — средний балл 43,7±1,3) и у 7 (7 %) пациентов — низкая ЛТ. Уровни реактивной Т (РТ) распределились иначе: 27 (27 %) больных имели высокую РТ — средний балл 47,8±1,2, 37 (37 %) больных — умеренно повышенную и 36 (36 %) — низкую; средний балл составил 42,4±1,5 и 34,6±1,8, соответственно.

Далее была оценена взаимосвязь между уровнем Т и тяжестью ИМ. По мере увеличения класса тяжести ИМ наблюдалось достоверное увеличение уровней как ЛТ — средний балл от 46,4±1,35 при ИМ II класса тяжести до 50,64±1,40 при ИМ III-IV класса тяжести (p=0,008)), так и РТ — средний балл от 30,2±1,23 при ИМ II класса тяжести до 33,8±1,63 при ИМ III-IV класса тяжести (p=0,052). Сопоставление средних баллов ЛТ и РТ у больных с различными осложнениями позволило прийти к выводу о том, что уровень Т был достоверно выше у пациентов с осложненным ИМ — 51,42±1,31 балла, по сравнению с неосложненным — 45,01±1,32 балла (p=0,0087). Обнаружена взаимосвязь течения постинфарктного периода с показателями Т: чем выше во все сроки обследования были у этих больных

Провоспалительные корреляты психофизиологических характеристик в гр. больных ИМ III класса тяжести (по Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронову)

показатели	СРБ, мг/дл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО α , пг/мл	ИНФ- γ , пг/мл
Д>45, n=15	13,86 \pm 8,6	72,23 \pm 13	4,6 \pm 1,3	104,54 \pm 14,9	1,04 \pm 0,2	3,58 \pm 1,2	52,76 \pm 7,5
Д<45, n=35	6,4 \pm 4,4	49,46 \pm 7,7	3,68 \pm 0,7	43,83 \pm 12,2	2,14 \pm 0,4	2,56 \pm 0,8	23,75 \pm 7,2
p	0,001	0,09		0,009	0,01		0,02
ЛТ>45, n=35	11,17 \pm 1,5	66,87 \pm 6,1	5,19 \pm 0,6	72,71 \pm 8,0	1,53 \pm 0,4	3,82 \pm 0,6	52,12 \pm 7,0
ЛТ<, n=15	6,46 \pm 1,0	48,09 \pm 6,2	2,55 \pm 1,7	66,21 \pm 11,8	1,41 \pm 0,3	2,12 \pm 0,9	11,36 \pm 3,4
p	0,05		0,01				<0,001
РТ>45 n=29	11,82 \pm 1,7	66,31 \pm 5,4	4,93 \pm 0,8	46,25 \pm 7,2	1,44 \pm 0,3	4,11 \pm 0,9	34,93 \pm 7,8
РТ<45, n=21	6,44 \pm 1,3	70,06 \pm 6,2	3,53 \pm 0,6	44,47 \pm 6,8	1,35 \pm 0,5	2,03 \pm 0,4	7,02 \pm 2,6
p	0,02						0,003
ТКП А, n=22	13,08 \pm 2,0	81,42 \pm 14,5	6,36 \pm 1,2	94,34 \pm 9,5	1,09 \pm 0,3	3,48 \pm 0,7	28,97 \pm 5,5
ТКП АБ, n=28	8,44 \pm 1,4	50,97 \pm 9,8	3,63 \pm 0,5	42,00 \pm 8,6	1,65 \pm 0,3	3,23 \pm 0,8	24,55 \pm 5,4
p	0,06	0,07	0,03	<0,001			

Примечание: p указано только для достоверных различий; ТКП А – тип коронарного поведения А; ТКП АБ – тип коронарного поведения АБ.

уровни ЛТ и РТ, тем менее благоприятно протекал постинфарктный период (таблица 1).

Анализ неспецифического воспаления при ИМ показал, что у пациентов с наличием признаков Д и высокой ЛТ регистрируются более высокие концентрации таких провоспалительных факторов, как СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ИНФ- γ (таблица 2).

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлены сильные положительные связи ЛТ и ИЛ-1 β ($r=0,58$, $p=0,07$), РТ и СРБ ($r=0,687$, $p=0,003$), а также слабые положительные корреляционные связи Д с ИЛ-6 ($r=0,37$, $p=0,02$).

Ранее доказано, что уровень Д и Тр определяет классом тяжести ИМ. С целью нивелирования данного фактора в дальнейшем была проанализирована гр. пациентов одной гр. тяжести III класса (таблица 3). Оказалось, что даже у однородной по тяжести гр. больных, т. е. независимо от тяжести ИМ, у пациентов с высокой ЛТ сохраняются и достоверно более высокие уровни СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИНФ- γ . Таким образом, тяжесть ИМ не повлияла на взаимосвязь провоспалительных маркеров и Д.

Обсуждение

Д и повышенная Т являются наиболее часто встречающимися психоэмоциональными нарушениями у больных ИМ. Долгое время тревожные и депрессивные нарушения считались коморбидными психическими изменениями, которые сопутствуют ИМ, исчезают относительно быстро и не влияют на прогноз заболевания [3]. Однако большая частота симптомов Д при ИМ, по последним исследованиям — до 65 % [2], а также убедительные данные, свидетельствующие о связи психоэмоциональной дисфункции с прогнозом заболевания, позво-

ляют предполагать более сложные причинно-следственные взаимоотношения ИМ и Д [41].

Два больших эпидемиологических исследования продемонстрировали выраженную связь между Д и смертностью при ИМ [29,30]. Еще в одном исследовании было показано, что Д оказывает важное влияние на течение и смертность от ИМ у ранее здоровых пациентов даже после контроля таких факторов риска (ФР), как пол, возраст, курение, физическая активность, уровни АД и холестерина [7]. Развитие Д в первые 6-12 мес. после ИМ существенно коррелирует с повышением уровня смертности от ИБС [5,24,42]. Оказалось, что влияние Д на смертность более долгосрочно. Еще в 1995г было показано, что Д повышает сердечно-сосудистую смертность в течение 3-х лет после перенесенного ОИМ. Даже минимальная депрессивная симптоматика оказалась связана с повышением риска смерти после ИМ [14]. Были продемонстрировано, что 4-месячная летальность у больных >65 лет с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 35 % при наличии даже минимальной депрессивной симптоматики повышалась с 12 % до 50 % [5].

Повышенная Т — состояние, которое обычно сопутствует симптомам Д. В ряде исследований было установлено, что при повышенной Т у больных ИМ чаще имеют место ишемические коронарные события, кроме того, у 58 % из них в последующем развивается Д [17,20,32]. Доказано, что повышенная Т ухудшает, а низкая Т, внутренний самоконтроль и уверенность в себе улучшают постинфарктную адаптацию [17]. По последним данным [4], повышенная Т может быть ФР не только развития ИБС, но и внезапной смерти (ВС), что ассоциирует с гиперкатехоламинемией.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные о высокой частоте выявления

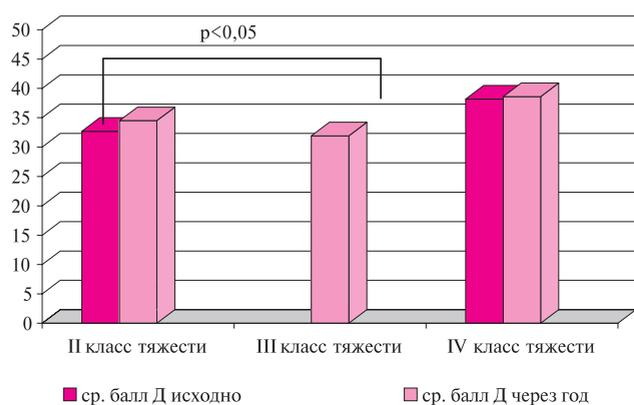


Рис. 1 Средние баллы D на 5–7 сут. и через год после перенесенного ИМ в зависимости от исходной тяжести ИМ.

у пациентов с ИМ тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), выраженность которых растет по мере увеличения тяжести заболевания. Полученные результаты соответствуют данным [27], в которых отмечена достоверная взаимосвязь частоты развития событий в раннем госпитальном периоде, в частности повторных ИМ, рецидива стенокардии с проявлениями Д.

В настоящем исследовании показано, что наличие высокого уровня Тр и Д имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении течения позднего постгоспитального периода. Прогностическая значимость Д у больных ИМ была подтверждена в проведенных ранее и цитируемых выше популяционных исследованиях [5,29,30,42]. Вместе с тем такая точка зрения подтверждена не во всех исследованиях. В работе [32] не была выявлена связь сопутствующей Д с риском смертельного исхода в течение 18 мес. после перенесенного ИМ.

Поиск возможных механизмов негативного влияния психоэмоциональных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз острых коронарных событий (ОКС) является предметом исследований последних лет. С одной стороны, получены убедительные данные о важной патогенетической роли субклинического воспаления при ОИМ. Существует убеждение, что риск развития как ОКС, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Известно, что особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ- γ , которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, направляя в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышая их функциональную активность [28], а также стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия и нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания липопротеидов очень низкой плотности [1,8].

С другой стороны, доказано, что иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов — таких как

ИЛ-1 и ФНО, приводит к изменению активности моноаминовых систем, что в свою очередь влияет на поведенческие процессы, чем и может объясняться взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенными уровнями Д, ЛТ и РТ [33]. В крупных исследованиях доказано, что пациенты с симптомами Д имели высокие значения циркулирующих провоспалительных маркеров — таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген, и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [9,12]. В проспективных исследованиях у здоровых лиц высокие уровни СРБ и ИЛ-1 являлись предикторами развития Д в ближайшие 5 лет [18,46]. Повышение уровня цитокинов плазмы у пациентов с выраженной Д или шизофренией, супрессия некоторыми антидепрессантами воспалительного ответа, антивирусные свойства антидепрессанта — клозапина, по крайней мере, *in vitro*, являются еще одним подтверждением важной роли иммунной системы в психических расстройствах [14,35]. Однако необходимо отметить, что эта точка зрения разделяется не всеми исследователями. В одном из исследований [43] с участием 224 мужчин и женщин среднего возраста не было получено ассоциаций высоких значений между симптомами Д и уровнем СРБ, ИЛ-6 и фибриногена.

Существует третья точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений атеросклероза является субклиническое воспаление. У здоровых людей синдром выгорания — хроническое эмоциональное состояние — активирует белки острой фазы (СРБ и фибриноген). С позиции данного факты ясна психоэмоциональная природа развития самого ИМ. Представленные данные литературы подчеркивают патогенетическую общность острых и хронических стрессов, воспаления и атеросклероза [45].

Проведенные в настоящей работе данные о различиях в цитокиновом профиле у больных ИМ с наличием и отсутствием психоэмоциональных дисфункций позволяют прийти к выводу о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния Тр и Д на прогноз данной категории пациентов. Среди пациентов одного класса тяжести наличие симптомов Д и Тр ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ . Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с высоким уровнем Д и Т регистрируются достоверно более высокие значения провоспалительных цитокинов, а уровень ИЛ-10, наоборот, ниже по сравнению с пациентами со средним баллом Д < 45. Известно, что ИЛ-10, продуцируемый различными клетками воспаления, в основном макрофагами, является многоликим противовоспалительным ИЛ. Основные эффекты ИЛ-10 опосредованы ингибированием прототипа провоспалительного клеточного фактора транскрипции — карра В, что

в итоге ограничивает тканевый фактор экспрессии. Существуют данные о том, что снижение концентрации ИЛ-10 в плазме крови ассоциируется с развитием ОКС [24].

В противовес этому, повышение содержания провоспалительных ИЛ, в частности, ИЛ-8, опосредует повреждение сосудистого эндотелия. Повышение активности ИЛ-6, мультифункционального провоспалительного и вазопрессивного цитокина, ассоциируется с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [18,36]. Высокий уровень ИЛ-6 является предиктором смертности у пациентов с ХСН и сниженной ФВ [36]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 расценивается как неблагоприятный

предиктор в отношении комбинированной точки — смерть, новые эпизоды СН и необходимость трансплантации сердца [22]. Приводятся данные о том, что ИЛ-6 повышает секрецию кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [38]. При этом увеличивается концентрация в крови кортизола — способного вызывать или усиливать Д [21].

Таким образом, наличие у пациентов в ранние сроки после перенесенного ИМ симптомов Д и повышенной Т ассоциируется с высоким риском развития в течение года ССС. Одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов, является активация субклинического воспаления.

Литература

1. Буряковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В. и др. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией. Тер архив 2006; 10: 9-14.
2. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Иванова С.В. и др. Депрессия при инфаркте миокарда — фактор или маркер риска? РМЖ 2006; 3: 47-9.
3. Краснов В.Н. Депрессии как диагностическая и терапевтическая проблема в общей медицинской практике. Клин фарм и мед 1999; 1: 22-4.
4. Albert CM, Chae CU, Rerode K.M. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation 2005; 111: 480-7.
5. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after myocardial infarction. Am J Cardiol 2001; 89: 112-6.
6. Bjerkeset O, Nordahl HM, Mykletun A. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. J Psychosom Res 2005; 58: 153-61.
7. Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. Am J Psychiatry 1994; 151: 716-21.
8. Brugada R, Wenger NK, Jacobson TA, et al. Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. Cardiology 1996; 87: 194-9.
9. Broadley AJ, Korszan A, Jones CJ. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. Heart 2002; 88: 521-3.
10. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE. Depression and late mortality after myocardial infarction in the enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICH) study. Psychosom Med 2004; 66: 466-74.
11. Douglas KM, Taylor AJ, O'Malley PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. Psychosom Med 2004; 66: 679-83.
12. Empana JP, Sykes DH, Luc MD. Contributions of depressive mood and circulation inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. Circulation 2005; 111: 2299-305.
13. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults^ data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2004; 164: 1010-4.
14. Frasure-Smith N, Lesperance MD, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 999-1004.
15. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. Am Fam Phys 2001; 64: 157-67.
16. Hermann N, Sing-Manoux A, Shipley M. Do psychological factors affect inflammation and incident coronary heart disease? Arterioscl Thromb and Vasc Biol 2008; 28: 1398.
17. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. Br Med J 1999; 318: 1460-7.
18. Howren M, Lamkin DM, Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71: 171-86.
19. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system in the relationship between depression and coronary heart disease. Psychosom Med 2005; 67(Suppl. 1): 37-41.
20. Kawachi I, Sparrow D. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the normative aging study. Circulation 1994; 90: 2225-9.
21. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. J Psychosom Res 2002; 53: 873-6.
22. Kubera M, Lin AH, Kenis G, et al. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. J Clin Psychopharm 2001; 21: 199-206.
23. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. Neuropsychobiology 1999; 40: 171-6.
24. Li JJ, Guo YL, Yang YJ. Enhancing anti-inflammatory cytokine IL-10 may be beneficial for acute coronary syndrome. Med Hypotheses 2005; 65: 103-6.
25. Lane D, Carroll D, Lip GY. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? JACC 2003; 42: 1808-10.
26. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. Psychosom Med 2004; 66: 305-15.
27. Ladwig K, Hoberg E, Basch R. Psychological comorbidity in patients with alarming chest pain symptoms. Psychosom Med 1998; 48: 46-54.
28. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. J Clin Invest 1990; 85: 731-8.
29. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580-92.
30. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC. Affective disorders and mortality. A general population study. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 473-80.

31. Miller GE, Stetler CA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1279-83.
32. Mayou RA, Gill D, Thompson DR. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.
33. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49: 11-27.
34. Orus J, Roig T, Perez VF, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 419-25.
35. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 449-52.
36. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and Heart Failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 181-93.
37. Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 765-71.
38. Pennix BW, Kritchevsky SB, Yaffe K. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging, and body composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 566-72.
39. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-7.
40. Suarez EC, Lewis JG. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 119-28.
41. Sheps DS, Rozanski A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom Med* 2005; 67: 2-5.
42. Sorensen C, Brandes A, Hendricks O. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Act Psychiatr Scand* 2006; 113: 290-7.
43. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. *Psychol Med* 2003; 33: 667-74.
44. Stewart AH, North FM, West TM. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003; 24: 2027-37.
45. Toker S, Shirom A. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *J Occup Health Psychol* 2005; 4: 344-62.
46. Van den Biggelaar AH, Gusselkloo J, de Craen AJ, et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol* 2007; 42: 693-701.

Поступила 01/06-2009

Антиишемическая и антиаритмическая эффективность длительного применения бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда

Р.Т. Шукуров*, Р.Д. Курбанов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан

Anti-ischemic and antiarrhythmic effectiveness of long-term bisoprolol therapy in patients with myocardial infarction

R.T. Shukurov*, R.D. Kurbanov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить влияние длительной терапии бисопрололом (Б) на динамику толерантности к физической нагрузке (ТФН), желудочковую аритмию (ЖА) и течение заболевания у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 114 мужчин в возрасте 30-63 лет, перенесших ИМ, с изучением у них ТФН, частоты ЖА и течения заболевания при длительном лечении Б в дозе 2,5-10 мг/сут. однократно.

Результаты. Больные в подострой стадии ОИМ характеризуются низкой ТФН, наличием ЖА, в т.ч. ее потенциально опасных форм. При длительном лечении Б отмечается достоверное уменьшение числа приступов стенокардии в 3,9 раза и количества принятых таблеток нитроглицерина за нед. в 4,3 раза. У подавляющего числа больных (79,7 %) лечение Б способствует достоверному приросту объема выполненной работы на 99 %, ТФН на 43,4 % и продолжительности дозированной ФН на 52 %. У 44 (55,7 %) больных отмечен положительный антиаритмический эффект, в т.ч. в отношении больных с высокими градациями ЖА — у 13 из 15 больных. Длительное лечение Б способствует благоприятному течению заболевания с достоверным уменьшением конечных точек у 86,1 % больных.

Заключение. Раннее и длительное назначение Б в адекватных дозах при ИМ обеспечивает благоприятное течение заболевания, высокий антиишемический, антиангинальный и антиаритмический эффекты, в т.ч. в отношении больных с жизнеугрожающими формами ЖА.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, бисопролол, толерантность к физической нагрузке, желудочковая аритмия.

Aim. To study the effects of long-term bisoprolol (B) therapy on exercise capacity (EC) dynamics, ventricular arrhythmia (VA), and clinical course in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 114 men with MI (age 30-63 years), receiving long-term B treatment (2,5-10 mg once a day). The parameters assessed included EC dynamics, VA, and clinical course of the disease.

Results. Patients with sub-acute MI were characterised by low EC and VA presence, including life-threatening VA forms. Long-term B treatment was associated with a significant reduction in angina attack rate (by 3,9 times) and in the number of nitroglycerin tablets per week (by 4,3 times). In most patients (79,7%), B therapy increased the work performed during stress test (+99%), EC (+43,4%), and exercise time (+52%). In 44 patients (55,7%), an antiarrhythmic effect was observed, including the individuals with high-grade VA (13 out of 15). Long-term B treatment also improved the clinical course of the disease, significantly reducing the end-point rates (in 86,1%).

Conclusion. Early started, adequate-dose long-term B therapy improved clinical course of the disease and demonstrated good anti-ischemic, antianginal, and antiarrhythmic effects in MI patients, including those with life-threatening VA forms.

Key words: Myocardial infarction, bisoprolol, exercise capacity, ventricular arrhythmia.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: 02v613ba@mail.ru;

cardio@sarkor.com

тел.: +99871 2341640

моб.: +99897 7291873

[Шукуров Р.Т. (*контактное лицо) — заведующий отделением реабилитации больных инфарктом миокарда, Курбанов Р.Д. — директор].

Инфаркт миокарда (ИМ) — одна из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения. По данным National Registry of Myocardial Infarction USA в 30 % случаев госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) диагностируется ИМ. Несмотря на повсеместное снижение госпитальной летальности при ИМ, смертность от этого заболевания до сих пор остается высокой. 5-15 % больных из числа выписавшихся из стационара умирает в течение первого года, последующая ежегодная летальность составляет 2-5 %. У 27-60 % больных в ближайшие или отдаленные сроки развивается сердечная недостаточность (СН), у 74-95 % выявляются различные формы желудочковых аритмий (ЖА) [1-7]. Столь высокая медико-социальная значимость ИМ определяет необходимость дальнейшего совершенствования и разработки эффективных и экономически доступных методов его вторичной профилактики. В связи с этим оптимизация методов контроля проводимой терапии на госпитальном и постгоспитальном этапах реабилитации, изучение эффективности и безопасности медикаментозной терапии в ранние сроки острого ИМ (ОИМ), так и при длительном применении до 12 мес. являются актуальными задачами кардиологии.

Результатами исследований GMT (Göteborg Metoprolol Trial), BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial), MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial), SMT (Stockholm Metoprolol Trial), ISIS (First International Study of Infarct Survival), SSSD (Spanish Study on Sudden Death), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction) (1981-2001) было показано, что β -адреноблокаторы (β -АБ) способны существенно улучшать прогноз жизни больных, перенесших ИМ. Однако большинство β -АБ, в частности неселективные обладают рядом недостатков, которые наряду со сложностями контроля эффективности и безопасности ограничивают их более широкое применение в амбулаторной практике. С практической точки зрения представляется важным, что при выборе препарата для длительной терапии предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -АБ, поскольку их высокая эффективность доказана, они реже дают побочные эффекты (ПЭ) и имеют более узкий спектр противопоказаний. В этой связи большой интерес представляет высококардиоселективный β -АБ бисопролол (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед). К настоящему моменту накоплен достаточно большой опыт по использованию бисопролола. Доказана его высокая антиангинальная и антигипертензивная эффективность [8-10]. Что касается профилактической эффективности длительного лечения бисопрололом больных, перенесших ИМ, то публикации последних лет в основном отражают доминирующую сегодня тенденцию благоприятного влияния β -АБ на выживаемость самой тяжелой

категории больных — больных с СН. В то же время длительные исследования по изучению эффективности бисопролола практически отсутствуют, особый интерес представляет комплексная оценка препарата в процессе его длительного применения, начиная со стационарного этапа.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительной терапии бисопрололом на динамику толерантности к физической нагрузке (ТФН), ЖА и течение заболевания у больных, перенесших ИМ.

Материал и методы

Были обследованы 114 больных мужчин с ОИМ в сроки 10-14 сут. от начала заболевания в возрасте 30-63 лет. При постановке клинического диагноза пользовались классификацией ишемической болезни сердца (ИБС), которая была разработана в ВКНЦ АМН СССР, на основе предложенной Комитетом экспертов ВОЗ (1984). Больных с ожирением (Ож) III степени (ст.), тяжелыми эндокринными заболеваниями, сахарным диабетом (СД), с тяжелой ст. тяжести, гипертонической болезнью (ГБ) III стадии (стд.), заболеваниями печени и почек с нарушением их функции, больные с СН II Б и III стд. в данное исследование не включали.

Больные были разделены на 2 группы (гр.): I гр. — основная (ОГ) — 79 человек (средний возраст $49,6 \pm 0,8$ лет), которые находились на лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии. Лечение бисопрололом (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед) начинали с первого дня поступления больных в отделение кардиореанимации при отсутствии противопоказаний. Препарат назначался в начальной дозе 2,5 мг/сут., однократно. Исходные клинико-инструментальные исследования проводились на фоне стандартной терапии ОИМ с включением в терапию бисопролола. Больным этой гр. на 10-14 сутки ОИМ наряду с клиническим осмотром регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, эхокардиограмму (ЭхоКГ), определяли уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови, а также холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и велоэргометрическую (ВЭМ) пробу. После первичного обследования (с учетом ХМ ЭКГ и ВЭМ пробы) при недостаточной эффективности дозу бисопролола увеличивали, и препарат назначали в индивидуально подобранной дозе для длительного лечения: от 2,5 мг/сут. до 10 мг/сут. К концу 3 и 6 мес. повторно проводили комплексное обследование больных.

II гр. — сравнения (ГС) составили 35 больных (средний возраст $48,9 \pm 1,4$ лет), перенесших ОИМ, которым также проводили подбор эффективной дозы бисопролола в стационарных условиях (в других клиниках), ориентируясь только на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину артериального давления (АД) в покое. Данные о клиническом течении, показателях ЭхоКГ, изменениях липидного профиля и глюкозы были получены путем ретроспективного анализа. Больным этой гр. на 10-14 сут. от начала заболевания наряду с клиническим осмотром проводили также ЭКГ в покое, ЭхоКГ, определение липидного спектра и глюкозы крови. Ретроспективный анализ показал, что после выписки из стационара больные ГС принимали бисопролол в малых дозах (определенной им на ранних сроках ИМ) и нерегулярно. К 6 мес.

Клиническая характеристика больных

Показатель		ОГ	ГС	p
Количество больных	n	79	35	
Средний возраст	лет	49,6±0,8	48,9±1,4	нд
Крупноочаговый ИМ (Q-ИМ)	n %	47 59,5	24 68,6	нд
Мелкоочаговый ИМ (неQ-ИМ)	n %	32 40,5	11 31,4	нд
Передний ИМ	n %	47 59,5	22 62,9	нд
Нижний ИМ	n %	32 40,5	13 37,1	нд
ПИМ	n %	14 17,7	7 20	нд
Аневризма ЛЖ	n %	2 2,5	1 2,9	нд
АГ в анамнезе	n %	29 36,7	11 31,4	нд
СД-2	n %	8 10,1	3 8,6	нд
Ож I-II ст.	n %	17 21,5	8 22,8	нд
Особенности течения ОИМ (1-7 суток)				
Устойчивая пароксизмальная ЖТ	n %	3 3,8	1 2,9	нд
ФЖ	n %	1 1,3	1 2,9	нд
Преходящая АВ-блокада I-II ст.	n %	6 7,6	3 8,6	нд
Кардиогенный шок	n %	6 7,6	3 8,6	нд
РПС	n %	17 21,5	8 22,9	нд
Рецидивирующее течение	n %	7 8,8	3 8,6	нд

Примечание: нд — недостоверные различия показателей между гр.

лечения, после поступления их в республиканский специализированный центр кардиологии были проведены клинический осмотр, ЭКГ в покое, ЭхоКГ, определение уровня липидов и глюкозы в крови, ХМ ЭКГ и ВЭМ проба, а также коррекция суточной дозы бисопролола. Оценка течения заболевания проводилась до 12 мес. длительного наблюдения в обеих гр.

Сравнительный анализ основных параметров заболевания показал (таблица 1), что в обеих гр. в большей половине случаев был диагностирован крупноочаговый ИМ или ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) и передняя локализация процесса. Случаи переднего ИМ (ПИМ) наблюдались у 17,7 % и 20 % больных, соответственно. Аневризма ЛЖ диагностирована у 2 (2,5 %) больных в ОГ и у 1 (2,9 %) больного в ГС. Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе отмечалась у 36,7 % и 31,4 %, СД 2 типа (СД-2) у 10,1 % и 8,6 %, Ож I-II ст. — у 21,5 % и 22,8 % больных, соответственно в обеих гр. Гр. по основным клинико-анамнестическим показателям отличались между собой недостоверно. Проводили анализ течения острого периода ИМ (1-7 сут.), который показал, что регистрация нарушений ритма сердца (НРС) в виде устойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и преходящая атриовентрикулярная (АВ)-блокада I-II ст. составила 3,8 %, 1,3 % 7,6 % и 2,9 %,

2,9 % 8,6 %, соответственно, в обеих гр. Такие осложнения заболевания как кардиогенный шок наблюдались у 7,6 % и 8,6 % больных, ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) у 21,5 % и 22,9 % больных, соответственно, рецидивирующее течение имело место в 8,8 % и 8,6 % случаев, острая СН (ОСН) II-IV (по классификации Killip) была диагностирована в 54,4 % и 48,6 % случаев, соответственно [11]. Больные ОГ и ГС по течению острого периода заболевания не имели различий.

Частоту приступов стенокардии (ЧПС) и количество принятых таблеток нитроглицерина (КТН) пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Влияние на показатели гемодинамики и физической работоспособности, а также на его антиишемическую эффективность оценивали с помощью пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре (Mjinhart, Голландия). Анализируемые параметры: мощность нагрузки; время выполнения нагрузочного теста; объем выполненной работы; гемодинамические показатели в покое и на высоте нагрузки; выявленные нарушения ритма; критерии прекращения нагрузки. Антиаритмическую эффективность бисопролола оценивали по результатам ВЭМ пробы и ХМ ЭКГ, которое осуществляли с помощью системы "Cardio Sens+" (ХАИ Медика, Украина). Для качественной и количественной

Таблица 2

Показатели	ОГ			ГС	
	Исходные показатели (n=79)	3 мес. лечения (n=79)	6 мес. лечения (n=74)	Исходные показатели (n=35)	6 мес. лечения (n=24)
ЧПС за нед.	16,1±2,4	5,4±1,4**	4,1±1,1**	15,9±2,6	9,2±1,5
КТН за нед.	11,9±1,5	3,8±0,7**	2,8±0,5**	11,2±1,6	6,8±1,4
КДР, мм	6,1±0,33	5,7±0,38	5,55±0,39	5,98±0,29	5,74±0,41
КСР, мм	4,41±0,17	3,89±0,15*	3,69±0,18**	4,39±0,25	4,1±0,29
КДО, мл	186,5±6,1	162,7±5,6**	153,8±6,9**	178,9±6,4	164,2±7,2
КСО, мл	89,1±3,6	68,9±2,7**	58,4±3,8**	87,2±3,1	75,8±4,1*
ФВ, %	52,2±0,8	54,8±0,9*	59,2±1,1**	52,7±0,7	54,2±0,8

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 — достоверные различия по сравнению с исходными показателями; КДР, КСР — конечно-диагностический, конечно-систолический размеры.

Таблица 3

Показатели	ОГ			ГС		P
	Исходные показатели (n=76)	3 мес. лечения (n=76)	6 мес. лечения (n=71)	6 мес. лечения (n=24)		
Объем выпол. работы (кгм/мин)	1498,9±102,1	2715,6±220,5**	2983,4±207,7**	2205,2±202,9	<0,05	
ТФН (Вт)	60,2±3,8	83,0±3,1**	86,3±2,1**	76,7±3,8	<0,05	
Длительность (мин)	6,12±0,2	8,7±0,2**	9,3±0,2**	8,1±0,3	<0,01	
ЧСС покой	80,7±1,8	67,9±1,3**	63,1±1,1**	73,7±1,3	<0,01	
ЧСС нагрузка	123,6±2,7	116,5±2,4	115,6±1,9*	126,8±3,3	<0,01	
САД покой	118,8±2,3	111,7±2,5*	112,1±2,0*	112,7±2,7	нд	
САД нагрузка	160,5±3,7	155,5±3,3	152,3±3,4	169,3±5,7	<0,05	
ДАД покой	82,0±1,8	74,4±1,6**	74,2±1,4**	73,2±2,3	нд	
ДАД нагрузка	94,3±1,9	87,2±1,5**	86,2±1,6**	98,7±3,4	<0,01	
Количество больных с ЖЭ	35	17**	11	12	χ^2 9,84 <0,01	
ЖЭ 4А и 4Б градации	46,1 %	22,4 %	15,5 %**	50 %		
	7	0*	0*	2	χ^2 2,68 нд	
	9,2 %			8,3 %		
Коронарная недостаточность	31	9**	7**	7	χ^2 3,89 <0,05	
	40,8 %	11,8 %	9,5 %	29,2 %		

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 — достоверные различия по сравнению с исходными показателями; p<0,01, p<0,05 — достоверные различия 6-месячных показателей между гр.; нд — недостоверные различия 6-месячных показателей между гр.

характеристики ЖА применяли классификацию Lown-Wolf (1971).

Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики (t-критерий Стьюдента для парных вычислений) на персональном компьютере IBM PCAT с использованием пакета программ STATISTICA-6,0. Числовые данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка средней арифметической. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент исходных исследований средняя суточная доза бисопролола составила в ОГ $3,65 \pm 0,6$ мг/сут. и в ГС $3,75 \pm 0,5$ мг/сут., различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Анализ исходной оценки клинических показателей больных показал (таблица 2), что частота приступов стенокардии (ЧПС) и КТН за нед. в ОГ составила

$16,1 \pm 2,4$; $11,9 \pm 1,5$, а в ГС $15,9 \pm 2,6$; $11,2 \pm 1,6$, соответственно. Полученные данные согласуются с результатами исследования [12], где обследовали больных в остром периоде ИМ для оценки безопасности и эффективности бисопролола. По данным ЭхоКГ, средние показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО) были незначительно увеличены по отношению к пограничным значениям, а средние величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) были несколько снижены: $186,5 \pm 6,1$ мл, $178,9 \pm 6,4$ мл ($p > 0,05$) и $52,2 \pm 0,8$ % и $52,7 \pm 0,7$ % ($p > 0,05$), соответственно. Было показано, что у больных, перенесших ИМ, отмечается увеличение показателя КДО ЛЖ с 1-го дня ОИМ. Таким образом, дилатация ЛЖ у больных, перенесших ИМ, имеет место уже в ранние сроки развития заболевания [13].

Таблица 4

Показатели ХМ ЭКГ через 6 мес. лечения бисопрололом ($M \pm m$ или n (%))

Показатели	Исходные показатели (n=79)	ОГ		ГС	P
		3 мес. лечения (n=79)	6 мес. лечения (n=74)	6 мес. лечения (n=24)	
ЧСС сред. дневная (уд/мин)	74,4±1,6	64,1±1,5**	60,9±1,1**	74,9±1,8	<0,01
ЧСС сред. ночная (уд/мин)	60,2±1,1	53,2±0,9**	52,1±0,8**	59,9±1,3	<0,01
ЖЭ в час	20,6±2,4	5,8±1,1**	4,4±0,9**	22,4±4,3	<0,01
ЖЭ≥10 в час	28 (35,4 %)	7 (8,9 %)**	6 (8,1 %)**	10 (41,7 %)	χ^2 -12,6 <0,01
ЖЭ≥30 в час	16 (20,3 %)	2 (2,5 %)**	2 (2,7 %)**	6 (25 %)	χ^2 -9,23 <0,01
4А и 4Б — градации	15 (19 %)	2 (2,5 %)**	2 (2,7 %)**	5 (20,8 %)	χ^2 -6,46 <0,05

Примечание: **- $p < 0,01$ — достоверные различия по сравнению с исходными показателями; $p < 0,01$, $p < 0,05$ — достоверные различия 6-месячных показателей между гр.

Таблица 5

Клиническое течение и прогноз ИМ в процессе длительного наблюдения

Клиническое течение		6 мес.			12 мес.			Всего		
		Гр.		P	Гр.		p	Гр.		P
		ОГ (n=79)	ГС (n=35)		ОГ (n=74)	ГС (n=24)		ОГ (n=79)	ГС (n=35)	
Дестабилизация стенокардии	n	3	6	χ^2 -4,25	3	3	χ^2 -1,02	6	9	χ^2 -5,47
	%	3,8	17,1	<0,05	4,1	12,5	нд	7,6	25,7	<0,05
Появление признаков СН	n	2	2	χ^2 -0,09	2	1	χ^2 -0,11	4	3	χ^2 -0,09
	%	2,5	5,7	нд	2,7	4,2	нд	5,1	8,6	нд
Нефатальный ПИМ	n	-	3	χ^2 -4,01	1	1	χ^2 -0,01	1	4	χ^2 -3,79
	%	-	8,6	<0,05	1,4	4,2	нд	1,3	11,4	нд
Фатальный ПИМ	n	-	-	-	-	1	χ^2 -0,34	-	1	χ^2 -0,18
	%	-	-	-	-	4,2	нд	-	2,9	нд
Всего:	n	5	11	χ^2 -10,7	6	6	χ^2 -3,37	11	17	χ^2 -13,9
	%	6,3	31,4	<0,01	8,1	25,0	нд	13,9	48,6	<0,01

Примечание: $p < 0,05$, $p < 0,01$ — достоверные различия показателей между гр.; нд - недостоверные различия показателей между гр.

У 76 (96,2 %) больных в ОГ в раннем постинфарктном периоде оценивали ТФН и реакции гемодинамики на пробу с ФН. Наиболее высокую предсказательную ценность имеют результаты пробы с ФН, проведенной не в первые дни заболевания, а спустя 2-3 нед. от острого периода [14]. Трем пациентам ВЭМ пробу не выполняли: 2 — из-за наличия аневризмы ЛЖ и 1 больной отказался. Результаты исследования показали (таблица 3), что ТФН была достаточно низкая $60,2 \pm 3,8$ Вт, а длительность нагрузки составила в среднем $6,12 \pm 0,2$ мин. Наряду с этим на высоте ФН нарастает ЧСС с $80,7 \pm 1,8$ до $123,6 \pm 1,8$ уд/мин; параллельно повышается уровень АД. Если исходно систолическое АД (САД) составило $118,8 \pm 2,3$ мм рт.ст., то на высоте ФН — $160,5 \pm 3,7$ мм рт.ст. Аналогичная картина отмечена и со стороны диастолического АД (ДАД) — с $82,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $94,3 \pm 1,9$ мм рт.ст., соответственно. Во время выполнения ФН желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) различных градаций были выявлены у 46,1 % больных. При этом ЖЭ высоких (4А и 4Б) градаций имели место у 9,2 % больных. Учащение ЖЭ в ответ на ФН отмечено у 7 (9,2 %) обследованных, при этом следует отметить, что как

появление ЖЭ, так и их учащение совпадали в 15,8 % случаев с прекращением нагрузочного теста в связи с развитием ангинозного приступа или появлением на ЭКГ депрессии сегмента ST. У 40,8 % больных ФН была прекращена преждевременно из-за возникновения признаков коронарной недостаточности, что, вероятно, связано с выполнением нагрузки в ранние сроки заболевания, когда пациенты не прошли достаточную физическую реабилитацию. Такие же данные были получены и подтверждены в работах [14, 15]. При этом у большей половины (54,8 %) больных с признаками коронарной недостаточности диагностировали безболевою форму ишемии миокарда (ББИМ). Такое различие может быть объяснено тем, что после инфарктирования в течение нескольких нед. сохраняется закономерно повышенная активность системы, подавляющей боль [16].

Результаты ХМ ЭКГ показали (таблица 4), что при анализе ЧСС ее средняя частота в дневное время — $74 \pm 1,6$ уд/мин, в ночное время — $60 \pm 1,1$ уд/мин. Среднее количество ЖЭ в ч — $20,6 \pm 2,4$. Больные с потенциально опасными видами ЖЭ (≥ 10 в ч) составили 35 %. При этом количество с ЖЭ \geq

30 в ч было 20,3 %. Больные с ЖЭ высоких (4А и 4Б) градаций составили 19 % [1]. Было установлено, что частая ЖЭ (градация 2) с высокой степенью достоверности ассоциируется со сложными видами ЖА (политопной, парной и групповой). ЖА во время ХМ ЭКГ отмечалась чаще, чем при ВЭМ пробе — 94,9 % vs 46,1 %. Результаты обоих методов исследования совпадали у 38,2 % больных. В большинстве же остальных случаев (52,6 %) ЖА определяли только при ХМ ЭКГ и лишь у 9,2 % больных только во время ВЭМ пробы. При этом среднечасовое количество ЖЭ тогда, когда ее определяли обоими методами, была выше, чем при диагностике ЖА только с помощью ХМ ЭКГ ($17,7 \pm 3,4$ vs $7,9 \pm 1,5$ ЖЭ в ч ($p < 0,05$)). Из этого следует, что в большинстве случаев появление ЖА во время ВЭМ пробы свидетельствует о высокой желудочковой эктопической активности. И, наоборот, отсутствие ЖА при ФН может являться определенной гарантией электрической стабильности миокарда. Высокие (4А и 4Б) градации ЖЭ отмечали во время ХМ ЭКГ чаще, чем при ФН (19 % vs 9,2 %). Косвенным подтверждением прямой зависимости желудочковой эктопической активности от размеров поражения миокарда являются результаты изучения частоты и характера ЖА при различных кратности и размерах ИМ. Во время ХМ ЭКГ ЖА, в т.ч. ее высокие градации при повторном ИМ (ПИМ) имели место чаще, чем при первичном ИМ — 28,6 % vs 15,4 % ($p > 0,05$), что совпадает с результатами известного исследования [17]. Из этого следует, что, во-первых, появление или сохранение частой ЖА после ИМ является косвенным признаком патологического ремоделирования миокарда и связанного с ним нарушения сократительной способности, во-вторых, наличие ЖА высоких (4А и 4Б) градаций может быть использовано в качестве маркера высокой вероятности смертельного исхода и, в-третьих, маловероятно, что прогноз жизни такого контингента больных может быть улучшен только за счет антиаритмической терапии. Последнее продемонстрировано в известном исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [18], в котором использовались антиаритмические препараты I класса, обладающие отрицательными инотропными свойствами [18]. Поэтому для улучшения прогноза жизни больных с частой и сложной ЖА после ИМ, помимо антиаритмических препаратов, в комплекс профилактических мероприятий необходимо включение средств, предотвращающих развитие СН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β -АБ.

После первичного обследования больных ОГ, на основании полученных результатов была проведена коррекция дозы бисопролола, суточная доза которого составила $5,45 \pm 0,6$ мг. После обследования через 3 мес. наблюдения больных ОГ, доза бисопролола была откорректирована и средняя суточная

доза препарата составила $6,55 \pm 0,8$ мг. На момент 6 мес. исследования в ГС суточная доза бисопролола была равна $2,95 \pm 0,5$ мг. После повторных исследований через 6 мес. наблюдения среднесуточная доза препарата была откорректирована до $6,25 \pm 0,8$ мг/сут. в ОГ, а в ГС — $5,92 \pm 0,5$ мг/сут. ($p > 0,05$).

К концу 6 мес. лечения базовая терапия в ОГ и ГС включала в себя антиагреганты у 89,9 % и 88,6 %, ИАПФ — у 51,9 % и 48,6 %, антагонисты кальция (АК) — у 20,3 % и 22,9 %, антиаритмические препараты у 2,5 % и 2,9 %, статины — у 53,2 % и 51,4 % и бисопролол у 100 % и 100 % больных, соответственно ($p > 0,05$). Однако больные ОГ принимали бисопролол в достоверно большей дозе и более регулярно: $6,55 \pm 0,8$ мг/сут. vs $2,92 \pm 0,5$ мг/сут. ($p < 0,01$), чем больные ГС. Нитраты принимали достоверно больше в ГС, которые отличались несколько более частыми приступами стенокардии в нед., чем больные ОГ — 28,6 % vs 10,1 % ($p < 0,05$).

Динамика клинических показателей на фоне длительного лечения бисопрололом представлена в таблице 2. В ОГ через 3 и 6 мес. отмечается достоверное уменьшение ЧПС на 66,5 % и 74,5 %, а КТН на 68,1 % и 76,5 % соответственно. При этом приступы стенокардии в основном возникали при чрезмерных ФН и обильном приеме пищи, проходили самостоятельно или после приема под язык таблетки нитроглицерина. В ГС через 6 мес. лечения эти показатели уменьшились только на 42,1 % и 39,3 %, соответственно. Это, по-видимому, объясняется оптимальной ЧСС в ОГ, где была откорректирована доза бисопролола. Полученные данные согласуются с результатами работ [9], в которых изучались антиишемические и гемодинамические эффекты бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ. Выявлен антиангинальный эффект, который характеризуется уменьшением тяжести и ЧПС на 40,8 %. При этом недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась на 65,2 %. По результатам ЭхоКГ у больных ОГ отмечается достоверное уменьшение показателей КДО и КСО, с достоверным увеличением ФВ на 5 % и 13,4 %, соответственно, через 3 и 6 мес. В то же время в ГС показатели центральной гемодинамики претерпели не столь существенные изменения и через 6 мес. наблюдения отмечается достоверное уменьшение лишь КСО на 13,1 %, с недостоверным увеличением ФВ только на 2,8 %. Таким образом, у больных в ГС показатели КДО, КСО остаются высокими, а ФВ низким. Это согласуется с результатами ряда завершенных, длительных, проспективных, многоцентровых исследований SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study), SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), выводы которых свидетельствуют о том, что ремоделирование ЛЖ после ИМ является

прогрессирующим процессом, который, однажды начавшись, продолжается в дальнейшем мес., даже без дополнительных эпизодов ишемии. То, что ФВ, являясь показателем производительности работы сердца, не всегда отражает процессы ремоделирования, свидетельствует выявленное несоответствие этого показателя выраженности изменений геометрии ЛЖ. Снижение ФВ $\leq 50\%$ наблюдалось лишь у 11,4% с дилатацией ЛЖ и у 23,7% больных с клиническими признаками СН. Тогда как дилатация ЛЖ при СН имела место в 45,6% случаев. Последнее согласуется с современными представлениями о том, что дилатация ЛЖ выступает как компенсаторный механизм, поддерживающий сердечный выброс и поэтому наличие ее можно рассматривать как более ранний признак начинающейся дисфункции миокарда [19].

Результаты повторной ВЭМ через 3 и 6 мес. лечения биспрололом в ОГ (таблица 3), показали достоверное увеличение объема выполненной работы и длительности ФН до $2715,6 \pm 220,5$, $2983,4 \pm 207,7$ кгм/мин и до 8,7; 9,1 минут, соответственно. Тогда как в ГС через 6 мес. наблюдения объем выполненной работы и длительность ФН составила $2205,2 \pm 202,9$ кгм/мин и 8,1 $\pm 0,3$ мин, соответственно, что оказалась достоверно низким при сравнении с показателями ОГ. В работах [9,20] также изучались антиишемические и гемодинамические эффекты биспролола у больных стабильной стенокардией после перенесенного ИМ, где улучшению клинического состояния пациентов сопутствовал прирост ТФН на 35,7% и 53,7%, соответственно. Реакция гемодинамики на ФН отличалась существенно: через 3 и 6 мес. лечения биспрололом у больных ОГ отмечено достоверное снижение исходных и максимальных значений ЧСС, САД, ДАД, что свидетельствует об улучшении энергетического обеспечения ФН. В ГС сохранялось склонность к тахикардии в покое, с неадекватным ее ростом на высоте ФН. Во время выполнения ВЭМ в ОГ количество больных с ЖЭ достоверно уменьшилось до 22,4% и 15,7%, соответственно, и ни у одного больного не было зарегистрировано ЖЭ высоких градаций. В ГС через 6 мес. наблюдения отмечалось значительно большее количество больных с ЖЭ, в т.ч. высоких градаций — 50% и 8,3% больных, соответственно. Анализ частоты нарушений ритма сердца во время выполнения ВЭМ показал, что в ГС к концу 6 мес. наблюдения частота ЖЭ увеличивается и достигает максимума, что согласуется с результатами исследования [21], в котором установлено, что у 32% больных частота ЖЭ увеличивается и достигает максимума на ~ 6 мес. заболевания. Объясняется этот факт не только возможным прогрессированием коронарного атеросклероза, но и прогрессирующим ухудшением функции ЛЖ, связанным с неблагоприятно протекающими процессами ремоделирования [22], которые

имеют место на протяжении года от начала заболевания. В ОГ во время выполнения нагрузочной пробы признаки коронарной недостаточности возникали у достоверно меньшего количества больных по сравнению с больными ГС — 9,5% vs 29,2% ($p < 0,05$). При анализе причин прекращения ВЭМ пробы установлено, что при раннем тестировании преобладали случаи ББИМ. В последующем, по мере удаления от сроков перенесенного ИМ, порог болевой чувствительности восстанавливается, и удельный вес болевых эпизодов ишемии возрастает. При этом у 22,2% и 14,3% больных с признаками коронарной недостаточности обнаружена ББИМ через 3 и 6 мес. лечения, соответственно. Изучение физической работоспособности больных с болевой ишемией миокарда и ББИМ продемонстрировало, что все показатели, свидетельствующие об уровне ТФН, в последнем случае были достоверно более высокими. Приведенные данные совпадают с мнением ряда авторов [23] о том, что для болевой ишемии миокарда характерна большая распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем для ББИМ. Все это говорит о необходимости наблюдения за больными, в т.ч. и в тех случаях, когда при ВЭМ, особенно в ранние сроки ИМ, не было выявлено признаков ишемии миокарда. У большинства (66,2%) больных, терапия биспрололом сопровождается положительной динамикой функциональных резервов сердца, проявляющейся увеличением времени ФН на ≥ 2 мин и ответным развитием ишемии миокарда.

Результаты повторного ХМ ЭКГ показали (таблица 4), что через 3 и 6 мес. лечения биспрололом в ОГ отмечается достоверное урежение средней, дневной, ночной ЧСС: с $74,4 \pm 1,6$ до $64,1 \pm 1,5$, $60,9 \pm 1,1$ уд/мин и с $60,2 \pm 1,1$ до $53,2 \pm 0,9$, $52,1 \pm 0,8$ уд/мин, соответственно. В ГС через 6 мес. наблюдения показатели средней дневной и ночной ЧСС остаются достоверно высокими по сравнению с ОГ. Антиаритмическая эффективность биспролола была существенной со снижением ЖЭ в час до 5,8 и 4,4 и достоверным уменьшением количества больных с ЖЭ высоких градаций до 2,5% и 2,8%, которые в прогностическом отношении являются весьма неблагоприятными, т.к. рассматриваются как фактор риска внезапной сердечной смерти, соответственно, через 3 и 6 мес. лечения, что совпадает с результатами исследования [20]. В этом исследовании антиаритмическое влияние биспролола у больных, перенесших ИМ, проявилось высоко достоверным снижением общего суточного количества ЖЭ на 38,2%, при этом антиаритмический эффект был достигнут у 40% больных. В ГС через 6 мес. наблюдения количество ЖЭ в ч составило 22,4 и число больных с ЖЭ высоких градаций — 20,8%, что были достоверно высокими по сравнению с показателями ОГ.

Сравнительная характеристика клинического течения и прогноза жизни больных представлена в таблице 5. За 3 мес. наблюдения в обеих гр. ни один больной не достиг конечных точек. Из числа больных, выписавшихся после перенесенного ОИМ в возрасте < 64 лет, в течение первого года наблюдения умирает ~ 11 % больных. У половины из них летальный исход наступал в первые 3 мес. [17]. К концу 6 мес. лечения в ОГ у 6,3 % больных обозначились конечные точки: у 3 больных наблюдается дестабилизация стенокардии (ДС) и еще у 2 появились признаки СН. В ГС количество больных с возникновением конечных точек составило 31,4 %. У 6 больных наблюдалась ДС, у 2 появились признаки СН и еще у 3 развился нефатальный ПИМ. К концу 12 мес. лечения в ОГ у 6 (8,1 %) больных возникли конечные точки: у 3 (4,1 %) больных ДС, у 2 (2,7 %) пациентов — признаки СН и у 1 (1,4 %) — нефатальный ПИМ. В ГС через 6 мес. от ОИМ после повышения дозы бисопролола с учетом показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ пробы отмечается уменьшение количества конечных точек, многие показатели претерпели существенные изменения по сравнению с предыдущим этапом обследования. Следовательно, в ГС у 6 (25 %) больных возникли конечные точки: в виде ДС у 3 (12,5 %), появление признаков СН у 1 (4,2 %), у 1 (4,2 %) развился нефатальный ПИМ и еще у 1 (2,9 %) — сердечная смерть (смерть от ПИМ). Таким образом, в ОГ больных не зарегистрировано смертельного исхода. Тогда как в ГС за период наблюдения умер 1 (2,9 %) пациент ($p>0,05$). Количество ПИМ в гр. статистически достоверно не различались — 1,3 % и 11,4 %, соответственно ($p>0,05$), соотношение же частоты развития или прогрессирования СН 4/3 — 5,1% и 8,6 %, соответственно ($p>0,05$). Вариант благоприятного течения заболевания среди больных, получавших адекватные дозы бисопролола, имел место в ~ 1,7 раза чаще, чем в ГС — 86,1% и 51,4%, соответственно ($p<0,01$). Количество ДС в ОГ было в 3,4 раза меньше, чем в ГС — 7,6 % и 25,7 %, соответственно ($p<0,05$). Несмотря на то, что в ГС активное лечение (подбор адекватных доз β -АБ) было начато через 6 мес. от начала заболевания, к концу 12-месячного наблюдения (через 6 мес. от начала активного лечения), не наблюдалось достоверных различий в исходах заболевания

(ПИМ, ДС, СН) между изучаемыми гр. Но нельзя игнорировать данные, представленные National Registry of Myocardial Infarction USA (2003), согласно которым, в течение первого года после ИМ умирает 10-20 % больных, половина из этих смертей приходится на первые 3-6 мес. Последующая ежегодная летальность составляет 2-5 %. У 27-60 % больных в ближайшие или отдаленные сроки развивается СН [4]. С этой позиции целесообразно клинический подход к подбору адекватных доз с первых суток заболевания с использованием комплексных методов оценки клинико-функционального состояния пациентов.

Выводы

Использование нагрузочного теста, ХМ ЭКГ и ЭхоКГ позволяют оценить ст. достижения клинически значимого β -блокирующего эффекта бисопролола (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед), проявляющегося выраженным антиишемическим эффектом (уменьшение ЧПС в 3,9 раза и КТН за нед. в 4,3 раза) и достоверным улучшением сократительной способности миокарда на 13,4 %.

У подавляющего числа больных (79,7 %) 6-месячное лечение бисопрололом способствует достоверному приросту объема выполненной работы на 99 %, ТФН на 43,4 % и продолжительности дозированной ФН на 52 %. При этом отмечается существенное улучшение реакции гемодинамики на ФН.

У больных с ИМ бисопролол оказывает выраженный антиаритмический эффект, у 44 (55,7 %) больных отмечен положительный антиаритмический эффект, в т.ч. в отношении больных с высокими градациями ЖА у 13 (86,7 %) из 15 больных, чем вероятно обусловлен профилактический эффект от внезапной сердечной смерти.

ОГ больных, получавших бисопролол в адекватной дозе с первых дней ОИМ к 6 мес. наблюдения характеризовалась более редким развитием вторичных осложнений по сравнению с ГС, где титрование бисопролола проводилось не в полной мере. Длительный прием (в течение 12 мес.) бисопролола в оптимальной дозе (даже при титровании через 6 мес. от начала терапии) способствовал дальнейшему снижению риска развития неблагоприятных исходов.

Литература

1. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К. Инфаркт миокарда: прогноз жизни. Ташкент 2001; 199 с.
2. Погосова Г.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения кардиологических больных (по материалам XXII конгресса Европейского кардиологического общества. Стокгольм, сентябрь 2001г.). Кардиология 2002; 7: 63-8.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/ANA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: 282-92.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2003. Available at <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml>. Accessed November 15, 2003.
5. Ertl G, Bauer W. Advances in managing heart failure and sudden cardiac death: reverse remodeling by drugs? Eur Heart J 2003; 1: 45-53.
6. Mengden T, Bttig B, Schubert M. Comparison of casual, ambulatory and self-measured blood pressure in a study of

- nitrendipine vs bisoprolol. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 569-75.
7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.
 8. Аронов Д.М. Роль β -адреноблокаторов в лечении стабильной стенокардии. РМЖ 2000; 2: 71-7.
 9. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Колюжин В.В. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β 1-адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда. Кардиология 2000; 2: 17-20.
 10. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D. A two-decades long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. JACC 1999; 33: 1428-533.
 11. Okreglicki A. Non-Q-wave myocardial infarcts: outcome and prognosis. XVIIth Congress of the Europ. Society of Cardiology. Eur Heart J 1995; 16: 374.
 12. De Muinck ED, Lie KI, von Mengden HJ, et al. Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 196-200.
 13. Warren SE, Royal HD, Markis JE, et al. Time course of ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct related artery and success of coronary thrombolysis. JACC 1988; 11: 12-9.
 14. Caru B, Bossi M, Bonelli R, et al. Functional evaluation 10 days and 3 weeks after acute myocardial infarction: comparative significance and prognostic value. Eur Heart J 1992; 13: 201-6.
 15. Аронов Д.М., Михеева Т.Г., Георген М. и др. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда с использованием ранних проб с динамической нагрузкой. Кардиология 1990; 12: 23-7.
 16. Сидоренко Б.А., Космачев А.А. Безболевая ишемия миокарда. Кардиология 1989; 4: 5-11.
 17. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина 1986; 191 с.
 18. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227-33.
 19. Gallet B, Hiltgen M. Expansion et remodelage du ventricule gauche apres infarctus du myocarde. Ann Cardiol Angeol 1990; 39: 541-6.
 20. Эмикан Л.Ю., Тепляков А.Т., Филиппов Э.А. и др. Влияние минимальных доз бисопролола и пропafenона на регресс сердечной недостаточности, эктопической активности миокарда и состояние физической толерантности у больных с систолической дисфункцией миокарда. Бюлл СО РАМН 2005; 2: 27-30.
 21. Оливер Г.Ч. Желудочковые аритмии при коронарной болезни сердца и их взаимосвязь с внезапной смертью. М.: Медицина 1980; 165-80.
 22. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, et al., on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
 23. Чиквашвили Д.И., Блохин А.Б., Радо Ю. и др. Прогностическое значение "немой" ишемии миокарда после инфаркта миокарда. Кардиология 1991; 6: 47-50.

Поступила 29/10-2010

Оценка эффективности терапии с применением ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

С.Г. Канорский¹, В.Г. Трегубов^{2*}, В.М. Покровский¹

¹Кубанский государственный медицинский университет; ²Городская больница № 2. Краснодар, Россия

Ivabradine therapy effectiveness in patients with chronic heart failure, Functional Class III

S.G. Kanorskiy¹, V.G. Tregubov^{2*}, V.M. Pokrovskiy¹

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

Цель. Оценить эффективность терапии ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III функционального класса (ФК) в плане оценки его влияния на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов с ХСН III ФК на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) III стадии, которым назначалась комплексная терапия. После рандомизации первую группу (I гр.) составили 56 пациентов (возраст $62,9 \pm 1,8$ лет), где был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения в дозе $59,1 \pm 4,5$ мг/сут. Во вторую гр. (II гр.) – 44 пациента (возраст $59,4 \pm 1,3$ лет), которым назначали ингибитор I_f каналов ивабрадин в дозе $12,1 \pm 2,3$ мг/сут. в случаях, когда использование β-адреноблокаторов (β-АБ) оказалось невозможным. Исходно и через 6 мес. проводились: тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO₂max) при нагрузке (ФН), эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) плазмы крови. Для объективного количественного определения РАС выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма.

Результаты. Терапия с применением ивабрадина улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к ФН, вызывала позитивное влияние на содержание NT-proBNP плазмы крови и VO₂max при ФН, в большей степени положительно влияла на РАС.

Заключение. Ивабрадин, вероятно, может служить альтернативой β-АБ при невозможности их применения у пациентов с ХСН III ФК на фоне ИБС и/или ГБ III стадии.

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

Aim. To assess the effectiveness of ivabradine-including therapy, as well as the effects of ivabradine on regulatory-adaptive status (RAS), in patients with chronic heart failure (CHF), Functional Class (FC) III.

Material and methods. The study included 100 patients with FC III CHF and coronary heart disease (CHD) and/or Stage III arterial hypertension (AH). The participants were previously prescribed a complex treatment regime. After randomisation, Group I included 56 patients (mean age $62,9 \pm 1,8$ years), who were additionally administered metoprolol succinate extended-release (mean dose $59,1 \pm 4,5$ mg/day). Group II (n=44; mean age $59,4 \pm 1,3$ years) was additionally administered an I_f channel inhibitor ivabradine, when beta-adrenoblocker (BAB) therapy was not possible. At baseline and 6 months later, participants underwent treadmill test (with VO₂max assessment), echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring, and the measurement of plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). RAS status was qualitatively assessed in a cardio-respiratory synchronism test.

Results. Ivabradine-including therapy improved myocardial structure and function, increased exercise capacity, and demonstrated positive effects on plasma NT-proBNP levels, VO₂max during treadmill test, and RAS status.

Conclusion. Ivabradine could be an alternative medication when BAB therapy is not possible in patients with FC III CHF and CHD and/or Stage III AH.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: vgtregubov@mail.ru
Тел.: +79882425125

[1Канорский С.Г. — профессор кафедры госпитальной терапии, 2Трегубов В.Г. (*контактное лицо) — врач-кардиолог кардиологического отделения, 1Покровский В.М. — заведующий кафедрой нормальной физиологии]

Key words: Chronic heart failure, metoprolol succinate, ivabradine, cardio-respiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается наиболее распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным следствием практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значимость этой проблемы увеличивается в связи с постарением населения и улучшением выживаемости при инфаркте миокарда (ИМ) [1-3]. Достаточно редки сообщения об улучшении прогноза при фармакотерапии ХСН [4], в то время как эффективное немедикаментозное лечение показано узкому кругу специально отобранных пациентов [5,6] и в целом малодоступно по экономическим причинам.

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), > 70 уд./мин, является независимым фактором риска (ФР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или ХСН, увеличивающим сердечно-сосудистую смертность, частоту развития ИМ, госпитализаций из-за ХСН, необходимости операций реваскуляризации [7,8]. Эта зависимость также прослеживается в популяциях пожилых людей, пациентов с ГБ, сахарным диабетом (СД), больных, перенесших операцию коронарного стентирования [9]. Повышенная ЧСС в покое — независимый ФР ССЗ и осложнений у здоровых мужчин и женщин [10]. ЧСС рассматривается как основной фактор, определяющий потребность миокарда в кислороде и уровень метаболических запросов организма. Урежение ЧСС с помощью β -адреноблокаторов (β -АБ) сопровождается улучшением прогноза больных, перенесших ИМ [11]. При ХСН отрицательный хронотропный эффект β -АБ в значительной мере объясняет сокращение ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), сохранение энергетических ресурсов миокарда и снижение смертности [12].

Однако применение β -АБ, показанных при многих ССЗ, в значительной степени ограничивается их побочными эффектами: повышение тонуса бронхов и периферических артерий, нарушения физической и умственной работоспособности, эректильная дисфункция и др. Отрицательный хронотропный, дромотропный и инотропный эффекты β -АБ лимитируют их назначение у пациентов с брадикардией, атриовентрикулярными блокадами, артериальной гипотензией, тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ [13]. Это свидетельствует в пользу применения препаратов, избирательно контролирующих ЧСС и не ухудшающих функциональное состояние организма, в частности селективного ингибитора I_f каналов синусового узла (СУ) ивабрадина [14]. Ивабрадин не только безопасен у пациентов с тяжелой ХСН, но и ограничивает у них ремоделирование ЛЖ [15-17].

Современные методы диагностики позволяют определять нарушения геометрии и функции сердца, выяснять их причины и механизмы развития, оцени-

вать органопротективное влияние проводимого лечения [18,19]. Между тем в процессе лечения нередко недостаточно внимания уделяется функциональному состоянию организма в целом — резерву его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [20]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии терапии с применением ивабрадина на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с тяжелой ХСН.

Цель исследования — определение эффективности терапии с использованием ивабрадина у пациентов с ХСН III ФК на базе оценки его влияния на РАС.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ХСН III функционального класса (ФК) на фоне ИБС и/или ГБ III стадии (стд.), которым назначали комплексную терапию (квинаприл, торасемид, спиронолактон). Кроме нее, после рандомизации в I группе (гр.) — 56 пациентов, назначали метопролола сукцинат замедленного высвобождения. Во II гр. вошли 44 пациента, которым назначали ингибитор I_f каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) в случаях, когда использование β -АБ оказалось невозможным: наличие противопоказаний, побочные эффекты (ПЭ), отказ пациентов (таблица 1). Начальная доза метопролола сукцината составляла 12,5 мг/сут. однократно, для ивабрадина — 10 мг/сут. двукратно. Титрование доз осуществлялось с интервалом 2-4 нед. до оптимальных, с учетом индивидуальной субъективной переносимости и показателей гемодинамики. На проведение исследования получено разрешение регионального Этического комитета. От пациентов, участвовавших в исследовании, получено письменное информированное согласие.

Исходно и через 6 мес. терапии были выполнены:

– тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок (ФН) по 3 мин каждая, для оценки толерантности к ФН (ТФН), максимального потребления кислорода (VO_{2max}) при ФН и выявления скрытой коронарной недостаточности;

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

– суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля (СП) АД;

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

– проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) на аппарате РНС МИКРО (Россия) для оценки РАС [21], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспыхкам фотостимулятора с анализом исходной ЧСС, минимальной и максимальной

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН III ФК (M±m)

Показатель	I гр. МС (n=56)	II гр. ИВ (n=44)
Возраст, годы	62,9±2,8	59,4±2,3
Пол, мужчины/женщины	30/26	20/24
Анамнез ГБ, годы	10,3±1,2	9,8±0,7
Анамнез ИБС, годы	6,8±0,7	7,1±0,9
ИМТ, кг/м ²	27,5±0,5	28,2±0,8
Суточная доза, мг	59,1±4,5	12,1±2,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; МС — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии с использованием метопролола сукцината (M±m)

Показатель	Исходно (n=56)		Через 6 мес. (n=56)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	167,1±6,3	144,3±5,1	128,7±5,8*	121,4±3,8*
ДАД, мм рт.ст.	102,2±4,8	92,4±4,8	88,5±4,7**	77,8±3,7*
ИВ САД, %	62,4±6,2	58,9±5,9	28,4±1,6*	27,8±1,9*
ИВ ДАД, %	57,7±2,6	49,8±6,4	25,1±2,4**	26,6±2,2*

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Показатели СМАД у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии с применением ивабрадина (M±m)

Показатель	Исходно (n=44)		Через 6 мес. (n=44)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	161,4±4,9	138,6±5,6	131,9±5,5*	119,7±5,2*
ДАД, мм рт.ст.	99,2±5,9	93,7±5,7	84,6±5,3*	80,5±4,9*
ИВ САД, %	59,7±5,3	45,7±6,1	22,7±2,4*	23,9±2,8*
ИВ ДАД, %	61,5±4,8	54,6±7,2	26,8±3,1*	20,9±3,3**

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01 при сравнении с исходными значениями.

границ диапазона синхронизации, диапазона синхронизации, длительности развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекса РАС [22], интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = ДС/ДР на минимальной границе × 100, где ДС — диапазон синхронизации, ДР — длительность развития СДС).

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными и коронарными событиями в ближайшие с исследованием 12 мес., стенокардией напряжения III-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов, фибрилляцией и трепетанием предсердий, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадами, кардио- и нейрохирургическими вмешательствами в анамнезе, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированными эндокринными расстройствами.

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

Результаты

В соответствии с результатами СМАД на фоне терапии с использованием метопролола сукцината достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днем на 23 % и ночью на 15,9 %, диастолическое АД (ДАД) днем на 13,4 % и ночью на 15,8 %, индекс времени (ИВ) САД днем на 54,5 % и ночью на 52,8 %, ИВ ДАД днем на 56,5 % и ночью на 46,6 % (таблица 2). На фоне терапии с применением ивабрадина достоверно уменьшались САД днем на 18,3 % и ночью на 13,6 %, ДАД днем на 14,7 % и ночью на 14,1 %, ИВ САД днем на 61,9 % и ночью на 47,7 %, ИВ ДАД днем на 56,4 % и ночью на 61,7 % (таблица 3). Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле АД у пациентов обеих гр.

По данным пробы СДС в результате терапии с использованием метопролола сукцината увеличивался индекс РАС на 16,3 %, уменьшались исходная ЧСС на 12,9 %, минимальная граница на 10,7 % и максимальная граница диапазона на 11,5 %, диапазон синхронизации на 26,8 %, длительность развития СДС на минимальной на 36,3 % и максимальной на 30,3 % границах. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. MC (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Исходная ЧСС, уд./мин	82,8±2,0	72,2±1,9*	85,0±2,8	74,4±2,8*
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	81,7±1,8	73,0±1,6*	84,7±2,8	76,3±2,7*
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	84,7±1,7	75,0±1,7*	88,2±2,6	81,7±2,7*
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	4,1±0,2	3,2±0,2*	4,6±0,4	6,3±0,3**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы в мин	35,3±1,4	22,5±1*	32,6±1,1	24,7±0,9**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы в мин	38,9±1,5	27,1±0,9*	38,3±1,4	32,9±0,8**
Индекс РАС	11,8±0,6	14,1±0,9*	14,9±1,6	26,4±1,4**

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходными значениями; MC — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. MC (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР ЛЖ, мм	58,1±1,1	54,1±0,6*	57,8±1,7	53,4±1,1*
ЗС ЛЖ, мм	9,9±0,2	9,6±0,2	10,1±1,1	10,0±0,1
МЖП, мм	11,2±0,2	11,1±0,3	10,9±0,1	10,9±0,2
ФВ ЛЖ, %	48,1±1,6	53,1±1,1*	45,3±2,4	51,7±2,6*
ЛП, мм	40,9±0,7	40,7±0,7	43,1±1	41,0±0,7*
VE, см/с	50,6±1,7	55,2±2,5*	48,8±3,2	54,6±2,3*
VA, см/с	80,2±2,3	75,1±2,6*	78,1±2,9	70,2±2,5*
E/A	0,63±0,02	0,74±0,05*	0,62±0,04	0,78±0,02**
DTE, мс	286,3±15,3	251,8±16,7*	278,7±13,5	240,7±15,0*
IVRT, мс	147,9±9,5	126,8±8,7**	153,6±11,7	121,5±9,6**

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходными значениями; MC — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

РАС. На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались диапазон синхронизации на 27 %, индекс РАС на 43,6 %, уменьшались исходная ЧСС на 12,5 %, минимальная граница диапазона на 9,9 %, максимальная граница диапазона на 7,3 %, длительность развития СДС на минимальной на 24,2 % и максимальной на 14,1 % границах. Указанная динамика отражает улучшение РАС (таблица 4).

По данным ЭхоКГ в результате терапии с использованием метопролола сукцината увеличивались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 9,4 %, пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) на 8,3 %, отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) на 14,9 %, уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 6,8 %, пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) на 6,4 %, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) на 12,1 %, время изоволюметрического расслабления (IVRT) на 14,3 %; существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), передне-задний размер левого предсердия (ЛП). На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались ФВ ЛЖ — на 12,4 %, V_E — на 10,6 %, E/A — на 20,5 %, уменьшались КДР ЛЖ — на 7,6 %, передне-задний размер ЛП — на 4,8 %, V_A — на 10,1 %, DT_E — на 13,6 %, IVRT — на 20,9 %,

существенно не изменялись толщина ЗС ЛЖ и МЖП. Указанные изменения отражают несколько большее, в сравнении с метопролола сукцинатом, положительное влияние ивабрадина на структурные и функциональные кардиальные нарушения (таблица 5).

Результаты тредмилотрии показывают, что при терапии с использованием метопролола сукцината увеличивались максимальная ФН на 12,5 %, VO₂max при нагрузке — на 15,7 %, уменьшались ДП на 9,2 %, содержание NT-proBNP в плазме крови на 30,8 %. На фоне терапии с применением ивабрадина увеличивались максимальная ФН на 13,3 %, VO₂max при нагрузке на 17,9 %, уменьшались ДП на 11,4 %, содержание NT-proBNP в плазме крови на 37,3 %. Указанная динамика отражает повышение ТФН и уменьшение нейрогуморальной активности у пациентов обеих гр. (таблица 6).

Обсуждение

Очевидно, что медикаментозная терапия ХСН требует достаточно чувствительных и специфичных методов контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику органических поражений, но и функциональное состояние организма в целом, его способность к регуляции и адаптации. Любой регуляторно-адаптивный сдвиг — это, в первую очередь, многоуровневая реакция вегетативной

Таблица 6

Показатели тредмилотрии и NT-proBNP у пациентов с ХСН III ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. МС (n=56)		II гр. ИВ (n=44)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
ДП	249,1±10,6	226,2±9,6*	238,6±9,5	211,3±11,2*
Максимальная нагрузка, METs	5,6±0,2	6,4±0,3*	5,9±0,3	6,8±0,4*
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	11,2±0,5	13,3±0,4*	11,9±0,6	14,5±0,5*
NT-proBNP, пг/мл	1320,3±56,6	913,3±49,1*	1281,6±64,3	803,8±38,7*

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с исходными значениями; МС — метопролола сукцинат; ИВ — ивабрадин.

нервной системы (ВНС); при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Поэтому, для объективной количественной оценки РАС применялась проба СДС, учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной, основанная на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы (ЦНС) [23].

Известно, что положительное действие ивабрадина проявляется удлинением диастолы, улучшением наполнения желудочков, увеличением ударного объема (УО) и времени коронарной перфузии, снижением потребности миокарда в кислороде [24]. Об улучшении РАС человека свидетельствуют расширение диапазона синхронизации, уменьшение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС [25]. В соответствии с результатами исследования комплексная терапия (квинаприл, торасемид, спиронолактон), дополненная ивабрадином, у пациентов с ХСН III ФК на фоне ГБ III стд. и/или ИБС в течение 6 мес. улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала ТФН, вызывала позитивные сдвиги в содержании NT-proBNP плазмы крови и VO₂max при ФН, положительно влияла на РАС обследованных. Учитывая позитивные изменения показателей пробы СДС в динамике, ивабрадин улучшал функциональное состояние организма благодаря не только регрессу структурных и функциональных кардиальных нарушений, но и опосредованному влиянию на развивающийся при ХСН дисбаланс ВНС. В этом отношении он, по меньшей мере, оказался не хуже β-АБ.

Применение ивабрадина представляется особенно перспективным при систолической ХСН ишемического генеза. Его использование в эксперименте на кроликах, которым на 20 мин перевязывали коронарную артерию (КА), через 3 мес. приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 35 % по сравнению с контрольной

гр. Причиной такого эффекта являлось не только длительное урежение ЧСС, но и оптимизация функции кальциевых насосов мембран кардиомиоцитов [26]. В экспериментальном исследовании на крысах ивабрадин не уступал β-АБ в способности ограничивать зону ИМ, моделируемого с помощью перевязки КА, и сохранения ФВ ЛЖ [27].

В новом, крупном, рандомизированном исследовании ивабрадина SHIFT участвовали >6500 больных с ХСН II-IV ФК ишемической и неишемической этиологии, ФВ ЛЖ ≤ 35 %, синусовым ритмом ≥ 70 уд./мин [28]. Ивабрадин или плацебо назначали в дополнение к стандартной терапии ХСН, в 90 % случаев включавшей β-АБ. Селективный ингибитор I_f-каналов снизил суммарное количество смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ХСН на 18 % (p<0,0001), главным образом в результате уменьшения частоты госпитализаций с декомпенсацией ХСН на 26 % (p<0,0001). В гр. ивабрадина отмечалось снижение риска смерти от ХСН на 26 % (p=0,014), от сердечно-сосудистых — на 9 % (p=0,128) и всех причин — на 10 % (p=0,092), общего числа госпитализаций на 11 % (p=0,003) [29]. Нельзя исключить, что при назначении ивабрадина вместо β-АБ в случаях невозможности применения последних, позитивное прогностическое влияние селективного снижения ЧСС способно оказаться еще более выраженным. Клинические эффекты подобной альтернативной терапии весьма убедительны [30,31] и не противостоят этим оптимистическим представлениям.

В соответствии с полученными данными ивабрадин (Кораксан, Лаборатории Сервье, Франция) в составе комплексной терапии обеспечивал, по меньшей мере, сопоставимые с действием β-АБ позитивные эффекты у больных с ХСН III ФК и систолической дисфункцией ЛЖ на фоне ГБ и/или ИБС. Более того, в отличие от β-АБ, ивабрадин оказывал более выраженное положительное влияние на РАС. Следовательно, ивабрадин, вероятно, может служить альтернативой β-АБ при невозможности их применения у пациентов с тяжелой ХСН. Однако для подобного утверждения требуются доказательства, полученные в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях.

Литература

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-442.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14): 1977-2016.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Ж серд недостат* 2010; 1: 3-62.
4. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1223-30.
5. Moss AJ. What we have learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials. *Circ J* 2010; 74 (6): 1038-41.
6. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehq337.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 817-21.
8. Bhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9744): 886-94.
9. DiFrancesco D, Camm AJ. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64 (16): 1757-65.
10. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010; 159 (4): 612-9.
11. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28 (24): 3012-9.
12. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150 (11): 784-94.
13. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (15): 1341-62.
14. Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischemia. *Eur Heart J* 2007; Suppl. F: F8-14.
15. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnati L, et al. Ivabradine infusion in patients with severe heart failure is safe, reduces heart rate and increases left ventricular stroke volume and systolic work. *Eur Heart J* 2006; 27: Abstract Suppl. 330.
16. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selection and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109 (13): 1674-9.
17. Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drugs Saf* 2008; 31: 95-107.
18. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и принципов лечения. *РКЖ* 2005; 6 (56): 91-5.
19. Трушинский З.К., Довгалюк Г.Р., Скрипчик О.Ю. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертензии. *Тер архив* 2003; 75 (3): 57-9.
20. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. Москва "Медицина" 2004; 288 с.
21. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860.
22. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга. 2010; 244 с.
23. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга. 2007; 143 с.
24. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина — первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Качеств клин практ* 2006; 1: 10-22.
25. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Усп физиолог наук* 2003; 3: 68-77.
26. Couvreur N, Tissier R, Pons S, et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression. *Eur Heart J* 2010; 31 (12): 1529-37.
27. Zhang RL, Christensen LP, Tomanek RJ. Chronic heart rate reduction facilitates cardiomyocyte survival after myocardial infarction. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293 (5): 839-48.
28. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (1): 75-81.
29. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9757): 875-85.
30. Sette A, Martino A, Liroy E, et al. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (7): 815-7.
31. Zwicker C, Becker M, Lepper W, et al. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine. *Cardiology* 2010; 116 (3): 174-7.

Поступила 21/12-2010

Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, И.В. Косицына, Н.А. Джаиани*, Н.А. Гнидкина, А.В. Голубев

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Clinico-demographic characteristics of the patients with decompensated chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, I.V. Kositsyna, N.A. Dzhaiani*, N.A. Gnidkina, A.V. Golubev

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинико-демографические показатели пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Проведен статистический анализ данных 112 пациентов, госпитализированных в ГКБ № 68 г. Москвы по поводу декомпенсации ХСН. Период наблюдения – 30 сут.

Результаты. Средний возраст пациентов – $70,3 \pm 9,9$ лет. Среди обследованных 33 % -мужчины, 67 % – женщины. Среди женщин возраст > 70 лет отмечался достоверно чаще, чем среди мужчин ($p=0,005$). Основной причиной декомпенсации ХСН являлась неадекватная терапия на догоспитальном этапе. Длительность госпитализации составила в среднем $17,5 \pm 6,4$ дней. Летальность в течение 30 сут. – 12,5 % ($n=14$). Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня систолического артериального давления (САД) < 100 мм рт.ст. и летальности в течение 30 сут. ($r=0,4$; $p=0,0001$), а также прямую зависимость между снижением гемоглобина < 100 г/л и летальностью в течение 30 сут. ($r=0,3$; $p=0,05$).

Заключение. Распространенность декомпенсированной ХСН выше у женщин, причем ХСН развивается позже по сравнению с мужчинами. Основные факторы, влияющие на летальность: низкий уровень гемоглобина, САД < 100 мм рт.ст., возраст > 70 лет. Основными причинами смерти: тромбоз легочной артерии и рефрактерность к терапии диуретиками.

Ключевые слова: декомпенсированная сердечная недостаточность, рефрактерность к диуретикам.

Aim. To study clinico-demographical characteristics of the patients with decompensated chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The analysis included the data of 112 patients hospitalised at Moscow City Clinical Hospital No. 68 due to decompensated CHF. The follow-up period lasted 30 days.

Results. The mean age of the patients (33 % men, 67 % women) was $70,3 \pm 9,9$ years. Older age (>70 years) was significantly more prevalent in women than in men ($p=0,005$). The main reason for CHF decompensation was inadequate pre-hospital therapy. The mean duration of the in-hospital treatment was $17,5 \pm 6,4$ days. The level of 30-day fatality was 12,5 % ($n=14$). According to correlation analysis results, systolic blood pressure (SBP) level < 100 mm Hg positively correlated with 30-day fatality ($r=0,4$; $p=0,0001$). Hemoglobin level < 100 g/l also positively correlated with 30-day fatality ($r=0,3$; $p=0,05$).

Conclusion. The prevalence of decompensated CHF is higher in women. Compared to men, women develop CHF in more advanced age. The main fatality-associated factors were low hemoglobin level, SBP < 100 mm Hg, and age > 70 years. The leading causes of death were pulmonary thromboembolism and diuretic therapy resistance.

Key words: Decompensated heart failure, diuretic therapy resistance.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: doctornj@yandex.ru
Тел.: 8 910 459 82 23

[Терещенко С.Н. — заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, Косицына И.В. — ассистент этой кафедры, Джаиани Н.А. (*контактное лицо) — доцент этой кафедры, Гнидкина Н.А. — аспирант этой кафедры, Голубев А.В. — заведующий отделением кардиореанимации ГКБ № 68 г. Москвы].

В настоящее время, согласно эпидемиологическим данным, отмечается непрерывный рост хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем прогноз жизни, несмотря на лечение, остается неблагоприятным. Согласно исследованию ЭПОХА-О-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости), диагноз ХСН выставлен у 7,28 % всех граждан Российской Федерации (РФ), т. е. у 9,5 млн. человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени (ст.), т. е. III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) страдает 2,1 % населения (2,7 млн. человек) [1].

В течение прошлого десятилетия количество госпитализаций по поводу ХСН увеличилось на 159 % [2]. По данным ЭПОХА-ХСН в 2007г ХСН явилась причиной госпитализации 1824 пациентов, что составило 5,8 % от общего количества пациентов, госпитализированных в стационар и 35,7 % от числа пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля [1]. СН является причиной ~ 20 % от всех госпитализаций среди пациентов > 65 лет [2]. Также следует отметить, что большинство пациентов с ХСН нуждаются в повторных госпитализациях. В исследовании ЭПОХА-ХСН частота повторных госпитализаций больных с ХСН составила 31 % в течение мес. после выписки.

Летальность среди пациентов с ХСН остается высокой. Согласно результатам 20-летнего наблюдения, годовая смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26-29 %, т. е. за один год в РФ умирает от 880 до 986 тыс. больных СН [3]. По данным Фремингемского исследования, в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75 % мужчин с ХСН и 62 % женщин. Основными причинами смерти при ХСН являются декомпенсированная СН, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма [4].

Таким образом, в силу широкой распространенности и высокой летальности проблема ХСН является актуальной. В связи с этим целью работы стало изучение клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной СН.

Материал и методы

На базе ГКБ № 68 г. Москвы проведен статистический анализ пациентов с декомпенсированной СН. В выборку вошли 112 больных, госпитализированных в кардиореанимационное отделение по поводу острой декомпенсации ХСН в течение 2009г. В выборку не включали пациентов с острым коронарным синдромом, пороками сердца как причиной развития декомпенсированной ХСН. Период наблюдения составил 30 сут.

По окончании наблюдения проведен статистический анализ полученных данных с использованием статистической программы SPSS 6.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил $70,3 \pm 9,9$ лет, причем большая часть пациентов была > 70 лет. 33 % пациентов были мужчины, 67 % — женщины. Полученные данные согласуются с результатами исследования ЭПОХА-О-ХСН, в котором 72,5 % всех пациентов с ХСН составляли женщины со средним возрастом — 69,6 лет. 87,5 % пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), 55,4 % перенесли инфаркт миокарда (ИМ). 40,2 % пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа (СД-2), 2/3 больных находились на инсулинотерапии. У 65,2 % пациентов выявлена мерцательная аритмия, 33 % пациентов ранее перенесли инсульт (МИ). В исследовании ЭПОХА-О-ХСН лидирующее место среди этиологических причин развития ХСН занимает АГ, затем в порядке убывания указаны ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый ИМ, СД, фибрилляция предсердий (ФП), миокардит, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), пороки сердца. В целом полученные данные аналогичны, обращает внимание большой процент распространенности мерцательной аритмии.

Большинство пациентов на амбулаторном этапе лечения получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) ($n=100$; 89,3 %). 70 (62,5 %) пациентов принимали β -адреноблокаторы (β -АБ), в основном метопролола тартрат. Еще меньшее количество ($n=53$; 47,3 %) регулярно лечились антагонистами альдостерона. 91 пациент (81,2 %) нуждались в регулярном приеме диуретиков (Д) per os. Таким образом, подавляющая часть пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, не получала адекватной терапии ХСН при амбулаторном лечении. Это послужило основной причиной декомпенсации ХСН. Другими причинами являлись внебольничная пневмония, физическая нагрузка (ФН), стресс, острые респираторные заболевания, мерцание предсердий с тахисистолией желудочков (таблица 2).

При анализе анамнестических данных с учетом пола получены следующие результаты (таблица 3).

Среди пациентов женского пола возраст > 70 лет отмечался достоверно чаще, чем среди мужчин; средний возраст женщин составил $72,1 \pm 9,4$ лет по сравнению с $66,5 \pm 10$ среди мужчин ($p=0,005$). Выявлена недостоверно большая частота перенесенного ИМ среди мужчин. Достоверные различия по другим показателям в зависимости от пола отсутствовали. Следует отметить, что длительность заболевания ХСН также была сопоставима. С учетом того, что средний возраст женщин был достоверно большим, можно сделать вывод, что ХСН у женщин развивается позже по сравнению с мужчинами. С другой стороны, согласно статистическим данным, средняя продолжительность жизни у мужчин меньше, чем у женщин.

Всем пациентам при поступлении выполняли стандартный комплекс диагностических мероприятий, включая регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенографическое обследование грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), биохимический и клинический анализы крови. Во всех случаях выставляли диагноз ХСН IV ФК (NYHA). Все пациенты нуждались во внутривенном (в/в) введении Д. Исключение составляли пациенты с низким САД, в/в Д в этом случае были назначены после стабилизации САД, в т.ч. и на фоне инотропной поддержки.

Данные клинического обследования представлены в таблице 4.

При поступлении у 69 % пациентов отмечалась частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд/мин, а средняя ЧСС во всей гр. составила $94,28 \pm 11$ уд/мин. Таким образом, практически у всех пациентов имела место тахикардия. Как известно, высокая ЧСС является следствием повышения симпатического тонуса при ХСН и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания [6]. 8 (7,1 %) пациентов с декомпенсацией ХСН имели уровень САД < 100 мм рт.ст., что являлось показанием для инотропной терапии. В этом случае проведение дальнейшего лечения и назначение Д были отложены до стабилизации гемодинамики.

При анализе жалоб выявлено, что в 100 % случаев пациенты предъявляли жалобы на одышку в покое, что являлось ведущим симптомом декомпенсации ХСН. При осмотре у 102 (91 %) пациентов были отеки нижних конечностей, у 108 пациентов (96,4 %) наблюдался акроцианоз. При аускультации легких у 91 пациента (81,25 %) отмечались влажные хрипы в нижних отделах легких.

В таблице 5 представлены результаты лабораторных исследований, включенных в анализ пациентов.

Следует отметить, что у 12 (10,7 %) пациентов при поступлении наблюдалась гипонатриемия, определяемая как уровень натрия < 135 ммоль/л. При этом среднее значение по гр. составило $139,13 \pm 3,56$ ммоль/л. Было показано, что гипонатриемия является наиболее частым нарушением электролитного баланса крови и встречается в 15-30 % [5,7]. По данным литературы, гипонатриемия служит проявлением рефрактерной СН [8]. Она также может быть осложнением чрезмерно активной терапии Д, в результате которой снижается скорость гломерулярной фильтрации и ограничивается доставка хлорида натрия к дистальным канальцам. Гипонатриемия также является следствием неосмотической стимуляции, вызванной длительной экскрецией антидиуретического гормона. В исследовании OPTIMIZE-HF (Organized Program To Initiate lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) было показано, что снижение уровня натрия является одним из возможных

предикторов неблагоприятного исхода. Были включены 47647 пациентов с ХСН. У 25,3 % при поступлении в стационар выявлена гипонатриемия. По результатам было показано, что гипонатриемия увеличивает риск летального исхода, как в период стационарного лечения, так и после выписки [9].

У 8 (7,1 %) пациентов отмечалась анемия средней степени тяжести, определяемая как уровень гемоглобина < 100 г/л. Анемия является самостоятельным предиктором высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 6 лет у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно в возрасте 45-64 лет [10]. У больных с ХСН анемия встречается чаще, чем в популяции в целом, и ее распространенность по данным различных авторов колеблется от 15 % до 55 % [11-13].

У 10 (8,8 %) пациентов при поступлении отмечалась декомпенсация СД, которая была скоррегирована инсулинотерапией в течение 1-х сут. госпитализации.

Обращает внимание, что средний уровень креатинина (Кр) сыворотки составил 127,8 мкмоль/л, клиренс креатинина (ККр), рассчитанный по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease trial) составил 47,67 мл/мин. Эти показатели свидетельствуют о наличии почечной дисфункции у изучаемой гр. пациентов. С одной стороны причиной этого является наличие у 40,4 % пациентов СД-2, диабетической нефропатии. С другой стороны, немаловажную роль в развитии дисфункции почек играет так называемый кардиоренальный синдром (КРС), развивающийся у пациентов с ХСН. Патогенез КРС является многофакторным и зависит от ряда причин, взаимно отягчающих друг друга. Этими факторами служат возраст, наличие заболеваний почек, активация нейрогуморальных систем и др. В работе 21 (18,8 %) пациент страдал хроническим пиелонефритом, поликистозом почек и другими заболеваниями почек. Было показано, что почечная дисфункция прогрессивно утяжеляет течение ХСН и усложняет лечение таких больных. По данным исследований, нарастание уровня Кр ассоциировано с увеличением смертности, длительности госпитализаций, а число таких пациентов составляет 25-45 %. В связи с этим срок пребывания их в стационаре увеличивается в среднем на 5 сут., госпитальная смертность возрастает на 33 %, а риск смерти в течение 6 мес. после госпитализации на 67 % [14].

Высокие цифры N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptid (Nt-proBNP), безусловно, указывают на наличие декомпенсации ХСН у данных пациентов. Повышение в крови Nt-proBNP у больных с ХСН отражает нарушение внутрисердечной гемодинамики, при этом степень увеличения концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНП) коррелирует с ФК ХСН (NYHA) [15,16].

Все пациенты с учетом противопоказаний получали стандартное лечение декомпенсации ХСН (таблица 6). Терапия проводилась согласно

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	n, (%)
Пол:	
– мужчины	37, (33 %)
– женщины	75, (67 %)
Возраст, лет (M±m)	70,3±9,9
> 70 лет	68, (60,7 %)
< 70 лет	44, (39,3 %)
Анамнез:	
– ИБС	61, (54,5 %)
– ИМ	62, (55,4 %)
– АГ	98, (87,5%)
– СД-2	45, (40,2 %)
– Мерцательная аритмия	73, (65,2 %)
– МИ	37, (33 %)
– ХОБЛ	9, (8 %)
– Заболевания почек	21, (18,8 %)
– Длительность ХСН, лет	3,87±2,5

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Основные причины декомпенсации ХСН

Причина	%, (n)
Неадекватная амбулаторная терапия	75,9 (85)
Внебольничная пневмония	6,25 (7)
ФН, стресс	3,6 (4)
Острые респираторные заболевания	3,6 (4)
Мерцательная аритмия, тахисистолия	10,7 (12)

Таблица 3

Характеристика пациентов с декомпенсированной ХСН с учетом пола.

Показатель	Мужчины, n,(%)	Женщины, n,(%)	p
Возраст, лет (M±m)	66,5±10	72,1±9,4	
> 70	16, (43,2)	52, (69,3)	p=0,005
В анамнезе:			
ИМ	25 (67,6)	37, (49,3)	p=0,08
АГ	32, (86,5)	66, (88)	нд
СД-2	12, (32,4)	33, (44)	нд
Мерцательная аритмия	22, (59,5)	51, (68)	нд
МИ	16, (43,2)	21, (28)	нд
Длительность ХСН	3,54±2,3	4,04±2,6	нд

Российским рекомендациям по лечению острой сердечной недостаточности 2007:

В период декомпенсации у 55 (49,1 %) пациентов для купирования острой левожелудочковой недостаточности потребовалось применение наркотических анальгетиков. Применяли морфина гидрохлорид в/в в дозе 2,5-10 мг. 94 (83,9 %) пациента нуждались в использовании в/в нитратов. Все пациенты получали терапию в/в Д. Следует отметить, что у 16 (14,3 %) пациентов проводили терапию инотропными препаратами. Показаниями для их назначения являлись: нестабильность гемодинамики — снижение САД < 100 мм рт.ст., или наличие рефрактерности к в/в Д. Применялся допамин в дозе 2,5-5 мкг/кг/мин. Пациенты перенесли инфу-

зию удовлетворительно, у большинства отмечалась стабилизация гемодинамики, увеличение диуреза.

После стабилизации состояния, купирования одышки практически все пациенты принимали ИАПФ и β-АБ. Противопоказаниями для их назначения являлись нестабильная гемодинамика, специфические противопоказания для β-АБ: тяжелая бронхиальная астма, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Титрация дозы начиналась с минимальной до терапевтической в течение 7-10 сут. Все пациенты получали антагонисты альдостерона, антикоагулянты.

При анализе течения заболевания получены следующие данные. Длительность госпитализации составила в среднем 17,5±6,4 сут., что было несколько меньше, чем в исследовании ЭПОХА – О – ХСН, где сред-

ная длительность госпитализации составила 27 сут. У 86 (87,7 %) пациентов удалось добиться регресса симптомов ХСН, пациенты выписывались из стационара с ХСН II-III ФК (NYHA). 12 (12,2 %) пациентов были выписаны с сохраняющимися явлениями СН в виде отеков нижних конечностей и ХСН III-IV ФК (NYHA).

Летальность в течение 30 сут. в изучаемой выборке составила 12,5 % (n=14). При анализе летальности было выявлено, что 4 пациента скончались в течение первых 2 сут. госпитализации, причиной смерти явилась рецидивирующая тромбоэмболия ветвей легочной артерии. 10 пациентов скончались в течение дальнейшего стационарного лечения на 6-10 сут. госпитализации. Во всех случаях причиной смерти являлось прогрессирование СН, неэффективность проводимой терапии, у 6 пациентов причиной смерти была рефрактерность к Д.

Рефрактерность к терапии Д была отмечена у 11 (9,8 %) пациентов, хотя такая резистентность встречается у ~ 25-30 % больных, госпитализированных по поводу декомпенсации СН [17]. Резистентность к Д встречается у около трети всех больных с тяжелой СН. Несмотря на использование в/в Д, 42 % больных выписываются с сохраняющимися признаками СН, а четверть больных требуют повторной госпитализации в течение 60 сут. после выписки. Рефрактерная СН является причиной увеличения частоты госпитализаций, сокращения межгоспитального периода и увеличения длительности госпитализаций. В настоящем исследовании подобных пациентов было значительно меньше, тем не менее, рефрактерная СН явилась одной из причин летального исхода.

При корреляционном анализе выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость величины САД < 100 мм рт.ст. и летальности в течение 30 сут. ($r=0,4$; $p=0,0001$). Также определена достоверная прямая корреляционная зависимость снижения гемоглобина < 100 г/л и летальности в течение 30 сут. ($r=0,3$; $p=0,05$). Таким образом, уровень САД < 100 мм рт.ст.

Таблица 4

Клинико-гемодинамические данные пациентов

Показатель	Значение, n (%)
ЧСС, уд/мин	94,3 ± 11
> 100 уд/мин	69, (69 %)
< 100 уд/мин	43, (31 %)
Среднее САД, мм рт.ст.	131,28 ± 21
САД < 100 мм рт.ст.	8, (7,1 %)
САД > 100 мм рт.ст.	104, (92,95 %)
ДАД, мм рт.ст.	80,17 ± 21
ЧДД в мин	25,6 ± 3
Одышка в покое	112 (100 %)
Отеки нижних конечностей	102 (91 %)
Хрипы в легких	91 (81,25 %)
Акроцианоз	108 (96,4 %)

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений.

и гемоглобин < 100 г/л являлись предикторами неблагоприятного исхода при декомпенсации ХСН. При анализе корреляционной зависимости с другими клиническими показателями достоверные значения отсутствовали. Вероятно, это связано с относительно небольшим количеством наблюдений.

Учитывая значимое количество пациентов с СД в изучаемой гр., был проведен корреляционный анализ среди пациентов с и без СД. В результате у пациентов с СД была установлена прямая корреляционная зависимость между длительностью ХСН и смертностью ($r=0,5$; $p=0,001$). У пациентов без СД выявлена корреляционная зависимость между смертностью и возрастом >70 лет ($r=0,3$; $p=0,02$), хотя в общей гр. пациентов достоверной связи возраста и летальности не получено. При логистическом регрессионном анализе возраст являлся фактором, влияющим на выживаемость пациентов ($p=0,013$).

При многофакторном анализе отмечено, что у больных с декомпенсацией ХСН существует связь общей смертности с увеличением возраста, наличием МИ в анамнезе, снижением гемоглобина.

Таким образом, исследование продемонстрировало большую распространенность декомпенсиро-

Таблица 5

Лабораторные показатели больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН

Показатель	Min	Max	Среднее
Калий, моль/л	3,30	5,8	4,30 ± 0,53
Натрий, моль/л	128,30	146,8	139,13 ± 3,56
МВ-КФК, U/л	4,00	48,0	28,43 ± 7,76
Глюкоза моль/л	3,30	16,2	7,85 ± 3,71
Общий белок, г/л	50,00	97,0	70,42 ± 8,34
ККр	16,20	85,7	47,67 ± 15,12
Кр, мкмоль/л	69,00	427,0	127,87 ± 47,87
Мочевина, моль/л	2,80	41,3	10,02 ± 5,38
Лейкоциты	3,60	12,5	8,60 ± 3,33
Гемоглобин	83,00	151,0	133,89 ± 19,52
Nt-proBNP	1010,20	11457,0	3053,07 ± 185,9

Примечание: МВ-КФК — МВ фракция креатинфосфокиназы.

Таблица 6
Терапия пациентов с декомпенсированной ХСН
в стационаре

Препарат	%, (n)
ИАПФ	96,4 (108)
β-АБ	96,4 (108)
Антагонисты альдостерона	100 (112)
Д	100 (112)
Нитраты	83,9 (94)
Сердечные гликозиды	66,7 (75)
Статины	6,25 (7)
Антикоагулянты (гепарин)	100 (112)
Наркотические анальгетики	49,1 (55)
Инотропная терапия	14,3 (16)

ванной ХСН среди женщин, причем у них ХСН развивается позже по сравнению с мужчинами. Длительность заболевания у женщин и мужчин была сопоставима. Среди этиологических причин первое

Литература

- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Ж Серд недостат* 2004; 5(1): 4-7.
- Jessup M, and Brozena S. *Heart Failure NEJM* 2003; 348 (20): 2007-18.
- Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения). Автореф дис канд мед наук. Москва.
- O'Callaghan PA, Camm AJ. Treatment of arrhythmias in heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999; 1(2): 133-7.
- Reynolds R, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 366-74.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Томлева Ф.Э. и др. Прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (по материалам XIX-XII конгрессов Европейского общества кардиологов). *Тер архив* 2002; 9: 70-3.
- Uradhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(Suppl. 1): S30-5.
- Kanu Chatterjee Analytic Review: Hyponatremia in Heart Failure *Journal of Intensive Care Medicine* 2009; 24(6): 347-51.
- Gheorghade M, Abraham WT, Albert NM, et al., Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28(8): 980-8.
- Sarnak M, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *JACC* 2002; 40: 27-33.
- Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. *Ж Серд недостат* 2003; 4(5) (21): 224-8.
- Komajds M, Anker SD, Charlesworth A, et al. for the COMET Investigators. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27(12): 1440-6.
- Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anemia in chronic heart failure: what is the frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
- Michael G, Shlipak, Barry M, et al. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1514-7.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *JACC* 2001; 37: 379-85.
- Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 395-7.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure *Cardiology* 2001; 96: 132-43.

Поступила 18/03-2010

Диагностическая оценка функциональной активности сосудистого эндотелия при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца

В.А. Невзорова¹, О.В. Настредин^{1*}, О.Г. Помогалова², Е.С. Потапова¹

¹Владивостокский государственный медицинский университет; ²Городская клиническая больница № 1. Владивосток, Россия

Diagnostic assessment of endothelial function in metabolic syndrome and coronary heart disease

V.A. Nevzorova¹, O.V. Nastradin^{1*}, O.G. Pomogalova², E.S. Potapova¹

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

Цель. Изучить состояние сосудистого эндотелия, его релаксирующего и констрикторного резерва, маркеров воспаления и адипокинов у мужчин с метаболическим синдромом (МС) и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проанализированы материалы наблюдения 236 пациентов мужского пола, средний возраст $56,5 \pm 2,07$ лет. Оценивалось содержание метаболитов оксида азота (NOⁿ), эндотелина-1 (ЭТ-1), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, а также состояние цитокиновой системы по уровню интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови и адипокинов – лептина и адипонектина.

Результаты. Установлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением содержания метаболитов NOⁿ при МС и повышением концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови при ИБС. Содержание СРБ в сыворотке крови повышено уже при МС и наиболее возрастает при крупноочаговом инфаркте миокарда (ИМ). Тогда как концентрация про- и противовоспалительных цитокинов при ИМ характеризуется снижением содержания ФНО- α , ИЛ-10 и повышением ИЛ-6. Концентрация лептина повышена при МС и при МС + ИМ. Тогда как адипонектин снижается при развитии ИМ независимо от наличия или отсутствия МС.

Заключение. МС в сочетании с ИБС характеризуются формированием эндотелиальной дисфункции. Воспалительная активность сыворотки крови в виде повышения СРБ регистрируется при наличии МС и наиболее выражена при крупноочаговом ИМ. Содержание адипокинов в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия МС и характеризуется повышением концентрации лептина на стадии фактора риска и при развитии крупноочагового ИМ на фоне МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, цитокины, адипокины.

Aim. To study the endothelial status, endothelial relaxation and constriction reserve, inflammation markers, and adipokines in men with metabolic syndrome (MS) and various forms of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 236 male patients (mean age $56,5 \pm 2,07$ years) were followed up. Serum levels of NO metabolites (NOⁿ), endothelin-1 (ET-1), and C-reactive protein (CRP) were measured, as well as the levels of cytokine system components (interleukin (IL) 6 and 10), tumor necrosis factor (TNF) alpha, and adipokines (leptin and adiponectin).

Results. Endothelial dysfunction was manifested in reduced levels of NO metabolites in MS and additional increase of serum ET-1 concentration in CHD. Serum CRP levels were increased in MS and CHD, being maximal in patients with Q-wave myocardial infarction (MI). In MI patients, the levels of TNF-alpha and IL-10 were decreased, while IL-6 concentration was elevated. Leptin concentration was increased in participants with MS only, or the combination of MI and MS. Adiponectin levels were decreased in MI patients, regardless of MS presence or absence.

Conclusion. The combination of MS and CHD was characterised by endothelial dysfunction. Serum inflammatory activity (increased CRP levels) was elevated in MS and was maximal in Q-wave MI. Serum levels of adipokines

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (4232) 317458

e-mail: vitaminum@mail.primorye.ru

[¹Лупанов В.П. (*коллектив авторов) — в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ²Максименко А.В. — рук. лаборатории биохимической инженерии].

were dependent on MS presence or absence, with increased leptin concentration both at the risk factor stage and the Q-wave MI stage.

Key words: Metabolic syndrome, coronary heart disease, endothelial dysfunction, cytokines, adipokines.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин смертности во всем мире и не имеют тенденции к снижению в России [1]. В РФ пока не удается стабилизировать неблагоприятную тенденцию роста смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (МИ) [2].

Значительно возрос интерес к изучению связи метаболических нарушений и ожирения (Ож) с ростом ССЗ и наиболее тяжелого их проявления — ИМ.

В настоящее время сформировалось четкое представление о связи метаболического синдрома (МС) с ССЗ, поскольку сочетание метаболических и гормональных нарушений, объединенных рамками МС, резко ускоряет развитие и прогрессирование ССЗ [3].

Существует и другая тенденция. Благодаря реализации государственной программы по профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости в Финляндии за 30 лет смертность от ССЗ снизилась на 80 %. В первую очередь, эта программа была направлена на своевременное выявление и коррекцию факторов риска (ФР) [4].

Можно предположить, что одним из объединяющих патогенетических моментов ишемической болезни сердца (ИБС) и МС является формирование сосудистой дисфункции, возникновение и прогрессирование которой в конечном итоге приводит к атеротромботической ситуации [5,6].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) может являться недостаточный синтез эндогенного вазодилататора оксида азота (NO) и повышенная продукция вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) [7,8].

NO служит важным фактором в поддержании гомеостаза сосудистой клетки, регулируя не только сосудистый тонус, но и межклеточную адгезию, агрегацию тромбоцитов, что является важным при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [8]. В то же время данные о состоянии NO-продуцирующей функции сосудистого эндотелия и содержания ЭТ-1 в сыворотке крови при МС неоднозначны, малочисленны, требуют дальнейших исследований.

Обсуждается вопрос о пусковом механизме функционального дисбаланса состояния сосудистого эндотелия при коронарной патологии. Таким триггером может быть системная воспалительная реакция, к маркерам которой относятся провоспалительные и противовоспалительные цитокины — медиаторы межклеточных коммуникаций на местном и системном уровнях. К настоящему времени не сложилось четкого представ-

ления о состоянии баланса цитокинов при МС и ИБС [2, 9].

Ож напрямую ассоциируется с ИБС, являясь независимым ФР ССЗ. Инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) и другие метаболические нарушения, связанные с Ож, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме [10]. Представление о том, что жировая ткань выполняет эндокринные функции, привело к быстрому развитию адипобиологии [11]. Изучение патофизиологии основных адипокинов — лептина и адипонектина является основой ряда исследований, стартовавших в последнее десятилетие. Связь уровней лептина и адипонектина с риском ИБС, ИМ, артериальной гипертензии (АГ), прогрессированием МС делает их чрезвычайно актуальными [12,13].

Цель — оценить состояние сосудистого эндотелия, а именно его релаксирующего и констрикторного резервов, маркеров воспаления и адипокинов у пациентов с МС и различными формами ИБС.

Материал и методы

В основу исследования положены материалы наблюдения над 236 пациентами мужского пола (средний возраст $56,5 \pm 2,07$ лет), находившимися на стационарном лечении в инфарктном и кардиологическом отделениях ГКБ № 1.

Согласно Российским рекомендациям ВНОК: были выделены 3 группы (гр.) обследованных.

I — гр. (n=42) с проявлениями МС в различной комбинации. МС устанавливали согласно критериям Международной федерации диабета 2005 [12]. Согласно шкале SCORE, риск возникновения ССЗ в выбранной гр. составил 2 %.

Во II гр. (n=62) вошли больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

III гр. (n=132) составили пациенты с крупноочаговым ИМ, госпитализированные в течение первых 24 ч от начала заболевания.

Внутри II и III гр. пациенты были разделены на подгруппы: лица с признаками МС (n=32 и n=68, соответственно) и без него (n=30 и n=64, соответственно).

В контрольную гр. (ГК) вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу без ССЗ и ФР ИБС.

Для анализа NO — продуцирующей функции эндотелия использовали суммарный уровень его метаболитов NO_x^- в сыворотке крови (фирма “Biogenesis”, Великобритания). Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли методом ИФА (ELISA System, Великобритания).

Для исследования состояния цитокиновой системы были определены уровни интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-10, а также фактор некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови методом ИФА (“R&D diagnostics Inc.”, США).

Определялось содержание адипокинов – лептина и адипонектина в сыворотке крови методом ИФА. Уровень СРБ в сыворотке крови определяли методом латекс-агглютинации (фирма SpectroMed S.R.L., Молдова). Исходно забор крови проводили в первый час поступления больных до начала терапии и в динамике на 21 сут.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001г.). Учитывая отсутствие априорных данных о законах распределения исследуемых случайных величин, при реализации байесовского подхода использовались “неинформативные” априорные распределения. Результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95 % байесовского доверительного интервала (ДИ). Несомненным преимуществом использования байесовских ДИ является возможность их прямой вероятностной интерпретации, что позволяет строить выводы о различии (однородности) интересующих параметров, их числовом значении, не прибегая к использованию критериев проверки статистических гипотез. Однако подобные выводы в условиях 95 % байесовских ДИ возможно осуществлять только для случая эквивалентного “классической” схеме проверки гипотез для уровня значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оценки вазодилаторного и вазоконстрикторного ресурса сосудистого русла были определены содержание метаболитов NO_2^- и ЭТ-1 в сыворотке крови у лиц с МС и у больных ИБС + МС. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Среднее содержание метаболитов NO_2^- в сыворотке крови у лиц I гр. статистически значимо ниже, чем в ГК ($p<0,05$).

Снижение NO-продуцирующей функции эндотелия при отсутствии клинически обозначенной нозологии в присутствии только установленной комбинации ФР, свидетельствует о раннем формировании процессов ЭД при МС.

Усугубление NO-дефицита в циркулирующей крови происходит при стабильном течении ИБС (таблица 1). В среднем по гр. у пациентов без МС содержание метаболитов NO_2^- снизилось на 30 %, статистически значимо отличаясь от ГК и I гр. При сочетании ИБС + МС концентрация NO_2^- снижается еще более заметно ($p<0,05$) по отношению к I гр. и пациентам с ИБС без МС).

При крупноочаговом ИМ наступает более значимое истощение вазодилаторного резерва в виде снижения содержания метаболитов NO_2^- в сыворотке крови без и в комбинации с признаками МС, статистически значимо отличаясь от ГК, I, II гр. обследованных и между собой ($p<0,05$).

В отличие от способности эндотелия к синтезу вазодилаторов, его вазоконстрикторная активность имела противоположную направленность и характеризовалась повышением содержания

в сыворотке крови ЭТ-1 при стабильном течении ИБС с более заметным ростом при ИБС + МС, статистически значимо отличаясь как от I гр., так и между собой ($p<0,05$). У пациентов с МС и без ИБС концентрация ЭТ-1 не отличалась от ГК.

Наиболее высокая активность вазоконстрикторов установлена при крупноочаговом ИМ, более значимое повышение отмечено в сочетании с МС, статистически значимо превышая значения в ГК ($p<0,05$). При этом значимого различия в подгруппах пациентов с крупноочаговым ИМ в зависимости от наличия или отсутствия МС не установлено ($p>0,05$) (таблица 1).

Итак, согласно полученным результатам наиболее уязвимым звеном в формировании ДЭ при МС и ИБС можно считать его способность к синтезу NO. Вероятно, вазоконстрикторная активность эндотелия истощается на более поздних этапах развития ИБС, и при сосудистых катастрофах может усиливать ишемию миокарда прямым и опосредованным образом, повышая потребность миокарда в кислороде, вызывая повышенную рецепторную активность, усиливая процессы клеточной гибели миоцитов [8,14].

Помимо обозначенных традиционных ФР развития ИБС: АГ, дислипидемия (ДЛП), СД, определенный вклад в развитие сосудистых катастроф могут вносить воспаление и окислительный стресс (ОС) [3,15]. Суммарным показателем, напрямую связанным с определением долгосрочного прогноза острых коронарных событий, является СРБ [3].

Содержание СРБ при МС и при стабильной стенокардии как без МС, так и в сочетании с ним статистически значимо выше, чем в ГК ($p<0,05$) (таблица 2). Наиболее высокие показатели содержания СРБ установлены при крупноочаговом ИМ, когда его содержание в сыворотке крови превысило ГК почти в 3 раза как в гр. с проявлениями МС, так и без него, не различаясь между собой ($p>0,05$).

Через 3 нед. от начала ИМ концентрация СРБ в сыворотке крови заметно снизилась в обеих гр., но превышала значения в ГК. Обращает внимание, что в этот период заметна разница между содержанием СРБ у пациентов с МС, когда его концентрация оказалась достоверно выше по сравнению с гр. пациентов с ИМ без МС ($p<0,05$) (таблица 2).

Учитывая накопленный опыт, касающийся оценки долгосрочного прогноза после перенесенных острых коронарных событий в зависимости от исходной концентрации СРБ, можно сделать вывод о его ухудшении в гр. с крупноочаговым ИМ в комбинации с МС [8].

К настоящему времени установлены определенные взаимоотношения между активностью цитокинового каскада и развитием ОКС [15,17]. С другой стороны МС рассматривается как модель вялотекущего воспаления, при которой возможен избыточный синтез воспалительных цитокинов

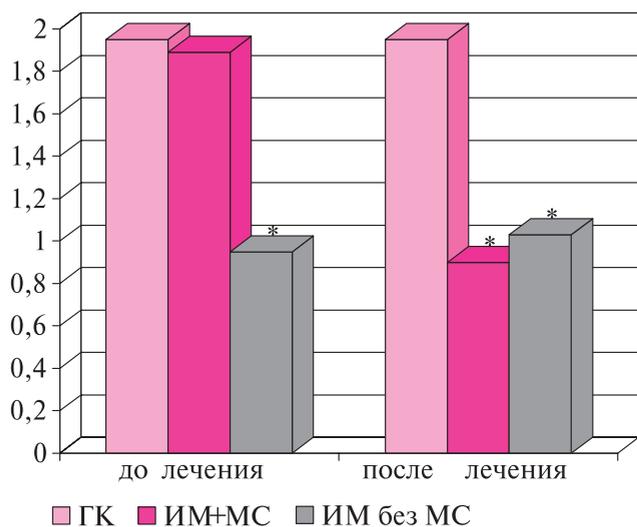


Рис. 1 Содержание ФНО-α в сыворотке крови (пг/мл).

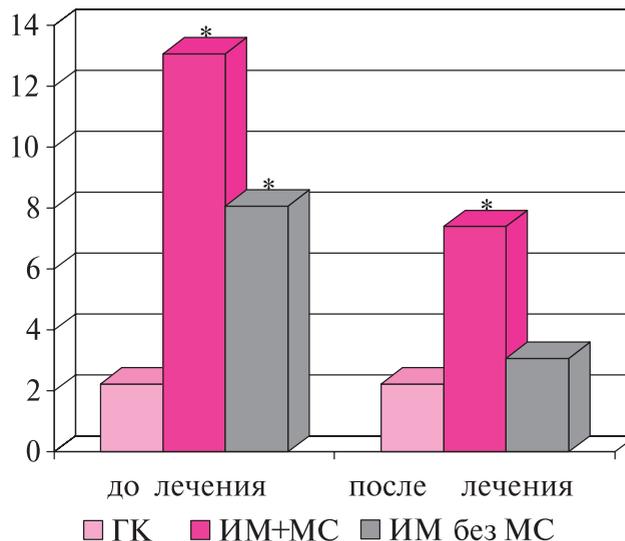


Рис. 2 Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови.

и дефицит противовоспалительного потенциала плазмы крови [17].

Проанализировано содержание ФНО-α, ИЛ-10 и ИЛ-6 при крупноочаговом ИМ в динамике. Результаты исследования ФНО-α представлены на рисунке 1.

В ГК ФНО-α составила 1,95 пк/мл, ДИ 1,59-2,30 пг/мл. В отличие от предполагаемого избыточного содержания ФНО-α в плазме крови, в настоящем исследовании установлено его снижение – 1,89 пг/мл, ДИ 0,98-2,82 пг/мл и 0,95 пк/мл, ДИ 0,75-1,14 пг/мл, соответственно, в сочетании с МС и без него, статистически значимо отличаясь от ГК только в гр. без МС. Полученное снижение ФНО-α сохранялось и через 3 нед. наблюдения как в гр. с МС, так и без него – 0,90 пг/мл, ДИ 0,51-1,34 пг/мл и 1,03 пг/мл, ДИ 0,66-1,40 пг/мл, соответственно, значимо отличаясь в обеих гр. больных по сравнению с ГК ($p < 0,05$).

Установленный дефицит ФНО-α в плазме крови не исключает его высокое содержание в эндотелиальной выстилке инфаркт-связанной артерии и некротизированном миокарде [9]. Для более полной оценки состояния этого звена цитокинового каскада необходимо также изучение взаимодействия ФНО-α с его рецепторами [11].

В то время как наличие МС может обеспечивать компенсаторный синтез ФНО-α в висцеральных адипоцитах, чем и объясняется его более высокое содержание в плазме в период манифестации ОКС по сравнению с 2 подгруппой пациентов.

Содержание ИЛ-6 при крупноочаговом ИМ характеризовалось более ожидаемой динамикой (рисунок 2). В острый период крупноочагового ИМ его концентрация в плазме крови достоверно увеличивалась в обеих гр. с более высокими показателями у пациентов с проявлениями МС – 8,07 пг/мл, ДИ 6,70-9,42 пг/мл и 13,07 пг/мл, ДИ 11,66-14,68 пг/мл, соответственно.

К выписке концентрация ИЛ-6 достигала контрольных значений – 2,23 пг/мл, ДИ 1,51-2,94 пг/мл, только при отсутствии МС, оставаясь повышенной при его наличии – 3,07 пг/мл, ДИ 2,40-3,72 пг/мл и 7,40 пг/мл, ДИ 6,23-8,64 пг/мл, соответственно.

Вероятно, такие значимые различия в содержании провоспалительных цитокинов в сыворотке крови связаны с более высокой тканевой специфичностью ФНО-α по сравнению с ИЛ-6. Можно предположить, что ИЛ-6 и СРБ с одной стороны формируют воспалительный потенциал плазмы крови, с другой – поддерживают актив-

Таблица 1

Содержание метаболитов NO и ЭТ-1 в сыворотке крови

Группы	Средний показатель						
	NOп-, мкмоль/л			ЭТ-1, пкг/мл			
	m	2,5 %	97,5 %	m	2,5 %	97,5 %	
ГК	24,87	23,38	26,36	12,20	9,94	14,4	
I гр.	20,97*	19,33	22,6	15,14	12,55	17,7	
II гр.	Без МС (n=30)	18,12*	17,0	19,24	18,809*	17,011	20,599
	+ МС (n=32)	16,58*	15,36	17,85	24,979*	22,4	27,558
III гр.	Без МС (n=64)	13,99*	12,69	15,32	30,908*	26,921	34,895
	+ МС (n=68)	11,65*	10,84	12,48	29,33*	24,52	32,85

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми гр.

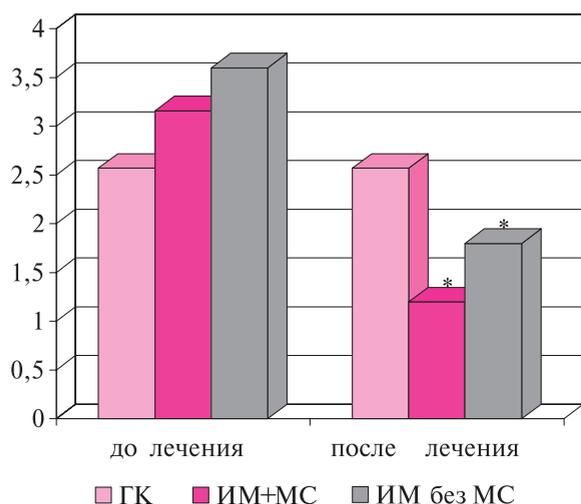


Рис. 3 Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл).

ность противовоспалительного цитокинового каскада.

Однако, содержание ИЛ-10 в сыворотке крови в острый период крупноочагового ИМ – 3,16 пг/мл, ДИ 2,35-3,96 пг/мл и 3,6 пг/мл, ДИ 2,49-4,79 пг/мл, соответственно, при наличии МС и без него, не отличалось от ГК – 2,57 пг/мл, с ДИ 1,77-3,42 пг/мл. К 3 нед. наблюдения его концентрация даже достоверно снижалась – 1,2 пг/мл, ДИ 0,65-1,95 пг/мл и 1,8 пг/мл, ДИ 1,33-2,36 пг/мл, соответственно, при наличии МС и без него, причем более статистически значимо при сочетании крупноочагового ИМ и МС (рисунок 3).

Таким образом, развитие сосудистых катастроф при ЭД, моделью которой можно считать развитие крупноочагового ИМ, происходит не только при высокой активности воспалительного процесса, усугубляющей или являющейся пусковыми механизмами развития нестабильности атеросклеротической бляшки, но и при явном дефиците противовоспалительных факторов.

Лептин – гормон, синтез которого во многом зависит от состояния висцеральной жировой ткани, в настоящее время рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска (ССР). Повышение его содержания напрямую коррелирует со степенью Ож, возрастом, содержанием бактериальных липополисахаридов и количеством экзогенных жиров [2,12]. Появились сообщения о непосредственном участии лептина в поражении сосудистой стенки, в частности в формировании кальциноза артерий в опытах *in vivo* [15].

Средний уровень лептина в ГК составил 1,85 нг/мл, ДИ 1,58-2,15 нг/мл (рисунок 4). При крупноочаговом ИМ содержание лептина в сыворотке крови зависит от наличия у пациентов проявлений МС.

В I подгруппе пациентов (при ИМ + МС) содержание лептина выше – 3,40 нг/мл, ДИ 3,12-

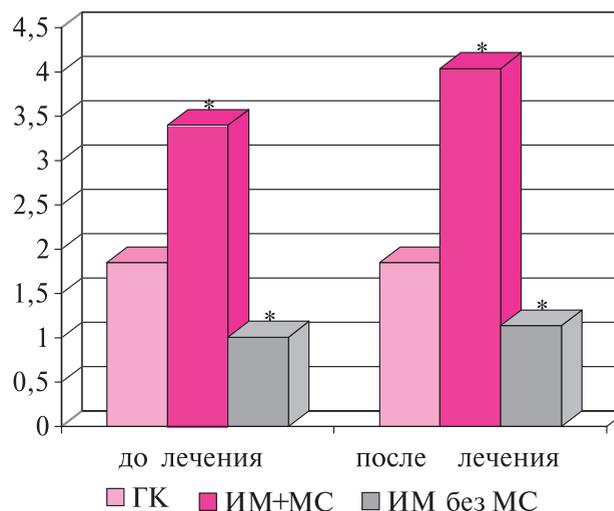


Рис. 4 Содержание лептина в сыворотке крови (нг/мл).

3,72 нг/мл ($p < 0,05$), чем в ГК в острый период ИМ и повышается еще более заметно через 3 нед. лечения – 4,04 нг/мл, ДИ 3,67-4,38 нг/мл ($p < 0,05$). Тогда как при отсутствии проявлений МС содержание лептина снижается в острый период ИМ – 1,01 нг/мл, ДИ 0,94-1,07 нг/мл ($p < 0,05$) и остается практически на том же уровне через 3 нед. – 1,14 нг/мл, ДИ 1,06-1,26 нг/мл ($p < 0,05$).

Такое разнонаправленное содержание гормона в сыворотке крови может быть объяснено его непосредственным участием в повреждении сосудистой стенки при остром коронарном событии. Соответственно при МС исходное высокое содержание гормона обеспечивает сохранение его повышенной концентрации в сыворотке крови.

Есть исследования, в которых повышение уровня лептина совпадает с ростом СРБ [8, 16]. Такая прямая корреляционная зависимость выявлена только в гр. ИМ + МС. Отмечена умеренная прямая корреляция уровня СРБ и лептина в начале лечения ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Избыток СРБ может усугублять гиперлептинемию и проявления лептинорезистентности у лиц с висцеральным Ож [17].

В отличие от лептина изменение кардиопротективного гормона адипонектина в обеих подгруппах пациентов ИМ сходно и характеризуется снижением в острый период ИМ – 6,62 мкг/мл, ДИ 6,04-7,19 мкг/мл и 8,20 мкг/мл, ДИ 7,21-9,18 мкг/мл, соответственно, с МС и без него, достоверно отличаясь от ГК ($p < 0,05$).

Через 3 нед. наблюдения концентрация адипонектина остается практически без динамики по сравнению с исходными показателями – 5,78 мкг/мл, ДИ 5,36-6,19 мкг/мл и 8,53 мкг/мл, ДИ 7,58-9,49 мкг/мл, соответственно, с МС и без него, достоверно отличаясь от ГК ($p < 0,05$). Однако к этому времени возникает статистически значимый дефицит гормона в гр. пациентов с проявлениями МС в сравнении со 2 подгруппой.

Зарегистрирована интересная взаимосвязь: обратная корреляционная связь между уровнем лептина и адипонектина у лиц с ИМ на фоне МС ($r=-0,84$, $p<0,05$). Иными словами, при развитии ОКС у лиц с МС происходит рост синтеза лептина и дефицит кардиопротективного гормона адипонектина [12].

Таким образом, ИМ характеризуется повышением содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 как в первые 48 ч заболевания, так и к концу лечения. Наличие МС способствует большему росту величины ИЛ-6 и отрицательно влияет на динамику снижения показателя на фоне терапии.

Рост уровня СРБ идет параллельно росту уровня ИЛ-6. Значимой разницы в увеличении выработки СРБ при ИМ на фоне МС и без МС не обнаружено. Наличие МС определяет не столько степень возрастания величины СРБ, сколько препятствует нормализации показателя к окончанию лечения.

Процессы некроза и апоптоза при ИМ сопровождаются дефицитом ФНО- α . Наличие МС способствует приближению уровня этого показателя к ГК в первые часы ИМ. Низкое количество ФНО- α в сыворотке крови не означает аналогичный дефицит в тканях и свидетельствует лишь о снижении системного эффекта.

Развитие ИМ сопровождается снижением количества лептина ниже контрольного уровня у лиц, не страдающих висцеральным ожирением. Но у пациентов с МС величина лептина в сыворотке крови остается высокой исходно и на фоне лечения. Наличие значимых корреляционных взаимосвязей между показателями лептина и адипонектина, лептина и СРБ при ИМ на фоне МС указывает на необходимость патогенетического подхода к базисной терапии ИМ, протекающего на отягощенном фоне.

Таким образом, наличие МС характеризуется развитием сосудистой ЭД, которая, прежде всего, проявляется дефицитом синтеза NO. Прогрессирование сосудистых изменений при ИБС характеризуется еще более выраженным падением синтеза NO и накоплением в крови ЭТ-1. Установлена обратная корреляционная зависимость между NO $^-$ в плазме крови и накоплением ЭТ-1 при ИБС ($r=-$

$0,94$; $p<0,001$). Прогрессирование ЭД характеризуется накоплением воспалительного потенциала плазмы крови, о котором свидетельствует повышение содержания СРБ и ИЛ-6. Существует обратная корреляционная связь между снижением содержания NO плазмы и увеличением СРБ и ИЛ-6. В то время как между ЭТ-1 и СРБ ($r=+0,91$; $p<0,001$), а также ЭТ-1 и ИЛ-6 ($r=+0,88$; $p<0,001$) связь прямая.

Снижение ФНО- α в плазме крови может свидетельствовать о более высокой тканевой специфичности этого цитокина. Существует прямая корреляционная зависимость между снижением NO $^-$ и дефицитом ФНО- α ($r=+0,70$; $p<0,05$), что может отражать более высокую степень развития ЭД при крупноочаговом ИМ.

Установлено участие лептина и адипонектина в процессах формирования ЭД при крупноочаговом ИМ. При этом существует прямая корреляционная зависимость СРБ и повышения уровня лептина в острый период ИМ ($r=+0,87$; $p<0,001$).

Выводы

МС и ИБС характеризуются формированием ЭД, которая проявляется прогрессирующим снижением содержания метаболитов NO $^-$ и увеличением ЭТ-1 в сыворотке крови. Дефицит NO $^-$ появляется уже на стадии ФР, тогда как избыточный синтез ЭТ-1 происходит только при клинически обозначенной форме поражения коронарных артерий.

Воспалительная активность сыворотки крови в виде повышения содержания СРБ регистрируется при наличии МС и наиболее возрастает при развитии крупноочагового ИМ. Тогда как концентрация про- и противовоспалительных цитокинов при ИМ характеризуется снижением содержания ФНО- α , ИЛ-10 и повышением ИЛ-6. Наличие МС в большей степени влияет на сохранение воспалительного потенциала плазмы через 3 нед. от возникновения ИМ, чем на изменение этих показателей в острый период ИМ.

Содержание адипокинов в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия МС и характе-

Таблица 2

Содержание СРБ в сыворотке крови

Группы	Средний показатель		СРБ (мг/л)
	m	2,5 %	97,5 %
ГК	4,75	4,06	5,82
I гр.	6,9*	5,8	7,9
II гр.	Без МС (n=30)	8,6*	7,9
	+ МС (n=32)	10,0*	9,2
III гр.	Без МС (n=64)	11,37*	10,19
	+ МС (n=68)	12,47*	11,58

Примечание: * – достоверно ($p<0,05$) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми гр.

ризуется повышением концентрации лептина на стадии ФР и при развитии крупноочагового ИМ на фоне МС. При отсутствии МС происходит снижение концентрации лептина в сыворотке крови, которое сохраняется и через 3 нед. от начала

заболевания. Адипонектин снижается при развитии ИМ независимо от наличия или отсутствия МС с более заметным дефицитом через 3 нед. от начала у пациентов с крупноочаговым ИМ + МС.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Сердце* 2005; 5(23): 268-72.
2. Бернштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани. *Природа* 2005; 3: 40-51.
3. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз. *РКЖ* 2003; 4(42): 95-7.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор). *Кардиология* 2001;2: 50-8.
5. Константинов В.О., Сайфулина Я.Р. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов. *Артер гиперт* 2007; 13(3): 195-6.
6. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце* 2005; Т. 4, № 5(23): 236-42.
7. Мамедов М.Н. Как предотвратить риск развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета? М.: Пагри 2006; 50 с.
8. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1694-701.
9. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28: 850-6.
10. Franks PW, Olsson T. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem. *Hypertension* 2007; 49: 10-2.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Executive summary. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
13. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000; 12(14): 1685-96.
14. Tikhonoff V, Casiglia E. Metabolic syndrome: nothing more than constellation? *Eur Heart J* 2007; 28: 780-1.
15. Votruba SB, Jensen MD. Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism. *Ann Rev Nutr* 2007; 27: 149-63.
16. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007; 28: 857-64.
17. Weghuber D, Zaknun D, Nasel C, et al. Early cerebrovascular disease in a 2-year-old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 37-41.

Поступила 12/11-2009

Вариабельность сердечного ритма у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска

И.З. Гайдукова, Д.А. Поддубный, А.П. Ребров*

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава. Саратов, Россия

Heart rate variability in patients with psoriatic arthritis: associations with systemic inflammation and traditional cardiovascular risk factors

I.Z. Gaydukova, D.A. Poddubnyi, A.P. Rebrov*

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Выявить нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных псориатическим артритом (ПсА) и их взаимосвязи с активностью системного воспаления.

Материал и методы. В исследование включены 32 больных ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — основная группа (ОГ), средний возраст $44,62 \pm 11,6$ года; средняя длительность заболевания $10,32 \pm 10,2$ лет, 52,3 % обследованных — мужчины. Группу (гр.) контроля (ГК) составили 25 здоровых добровольцев, средний возраст $40,33 \pm 11,8$ лет, 49,1 % обследованных — мужчины. Проведен анализ variability сердечного ритма (ВСР). Активность ПсА определяли с помощью индекса DAS, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (ФГ). Рассчитывали сердечно-сосудистый риск (ССР): липидный спектр сыворотки крови, артериальную гипертензию, индекс массы тела, семейный анамнез ССЗ.

Результаты. Выявлено ухудшение всех показателей ВСР у больных ОГ в сравнении с ГК ($p < 0,01$). Установлено наличие взаимосвязей между ВСР и активностью ПсА (СОЭ, СРБ, ФГ, наличием энтезита), ВСР и факторами ССР (дислипидемией, возрастом).

Заключение. У больных ПсА имеется нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде снижения ВСР и активации ее симпатической составляющей. Выявленные изменения связаны с традиционными факторами ССР и активностью системного воспаления.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, псориатический артрит.

Aim. To identify the disturbances of vegetative heart regulation and their associations with systemic inflammation activity in patients with psoriatic arthritic (PsA).

Material and methods. The main group (MG) included 32 PsA patients without cardiovascular disease, CVD (mean age $44,62 \pm 11,6$ years; mean PsA duration $10,32 \pm 10,2$ years; 52,3% men). The control group (CG) included 25 healthy volunteers (mean age $40,33 \pm 11,8$ years; 49,1% men). Time and spectral parameters of heart rate variability (HRV) were assessed. PsA activity was assessed by DAS index, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and fibrinogen (FG) levels. Cardiovascular risk (CVR) was calculated, based on the following parameters: lipid spectr arterial hypertension, body mass index, and family history of CVD.

Results. Compared to CG, all HRV parameters were affected in MG patients ($p < 0,01$). HRV parameters were associated with PsA activity (ESR, CRP, FG, enthesitis), as well as with CVD risk factors (dyslipidemia, age).

Conclusion. In PsA patients, disturbed vegetative heart regulation was manifested in reduced HRV and activated sympathetic HRV component. These disturbances were associated with traditional CVD risk factors and systemic inflammation activity.

Key words: Heart rate variability, psoriatic arthritis.

© Коллектив авторов, 2011
Тел./факс: (8452) 51 49 60
E-mail: rebrov@sgu.ru

[Гайдукова И.З. — аспирант кафедры, Поддубный Д.А. — ассистент кафедры, Ребров А.П. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета].

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое, прогрессирующее, системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Смертность больных ПсА превышает средний популяционный уровень на 59 % у женщин и на 65 % у мужчин, причем, основной причиной смерти у этих больных являются кардиоваскулярные причины [2]. Известно, что у пациентов с ПсА еще до формирования манифестного атеросклеротического процесса имеет место дислипидемия (ДЛП), гиперхолестеринемия (ГХС), в то время как частота распространенности других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) не превышает средний популяционный уровень. Вовлечение сердечно-сосудистой системы у больных ПсА может выражаться в развитии аортита с расширением корня аорты, эндокардита с формированием клапанных пороков сердца, а также — в нарушении сердечного ритма и проводимости, генез которых в настоящее время до конца не объяснен. Не исключено, что увеличение частоты неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы связано с наличием хронического воспаления. Известно, что персистирующее системное воспаление ускоряет развитие атеросклеротического процесса путем увеличения жесткости сосудистой стенки и повреждения эндотелия с развитием его дисфункции [1,3]. Хронический воспалительный процесс влияет на автономную регуляцию деятельности сердца, снижая вариабельность сердечного ритма (ВСП). Изменение ВСП расценивается как независимый фактор, влияющий на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4,5]. Наиболее подробно исследовано изменение ВСП у больных инфарктом миокарда (ИМ), сахарным диабетом (СД), где четко показано негативное влияние снижения ВСП на прогноз кардиоваскулярных событий [6,7]. У больных ПсА взаимосвязи между выраженностью хронического системного воспаления и показателями автономной регуляции деятельности сердца определены недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения автономной регуляции сердечной деятельности у больных ПсА путем исследования ВСП, а также определение взаимосвязей автономной регуляции сердечной деятельности с классическими факторами риска (ФР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ГУЗ «Саратовская областная клиническая

больница с патологоанатомическим центром». В исследование включены 32 пациента с установленным диагнозом ПсА — основная группа (ОГ) и 25 практически здоровых добровольца — группа контроля (ГК). Диагноз ПсА выставляли на основании наличия диагностических критериев CASPAR (2006г) [1].

Критериями включения в исследование был возраст 18-60 лет, информированное согласие пациента. Критериями исключения — наличие артериальной гипертензии (АГ), сопутствующих заболеваний в стадии обострения, хронической почечной недостаточности 2-3 степени (ст.), печеночной недостаточности, СД, ИМ, инфаркта мозга в анамнезе.

Средний возраст больных ОГ — $44,62 \pm 11,6$ года ($M \pm SD$), лиц ГК — $40,33 \pm 11,8$ лет. Лица мужского пола среди больных ОГ составляли 52,3 %, среди здоровых — 49,1 %. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). Средняя длительность заболевания — $10,52 \pm 10,4$ лет. У всех обследованных лиц учитывали суммарный коронарный риск по шкале SCORE, а также индекс курения — число сигарет, выкуриваемых в сут., умноженное на 12) и стаж курения (число сигарет, выкуриваемых в сут., умноженное на стаж курения, и деленное на 20). Определяли уровень общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП), триглицеридов (ТГ). Для выявления манифестного атеросклеротического процесса проводили дуплексное исследование сонных артерий (СА) с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в 4 точках. Нормой считалась ТКИМ < 1 мм. Различия между гр. по индексу SCORE, ТКИМ, ИМТ, стажу и индексу курения были недостоверными ($p > 0,05$).

Для определения активности ПсА использовали индекс DAS, модифицированный для ПсА, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 76 (индекс Ричи), число припухших суставов (ЧПС) из 74 (индекс Ричи), активность заболевания определялась пациентом и врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также по шкале LIKERT (0-4 балла). Исследовали уровни С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, общий анализ крови (ОАК).

Все исследования выполняли в утренние часы, в состоянии покоя, в положении лежа на спине, при поддерживаемой температуре окружающей среды 25°C , не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи. В дни исследования больным рекомендовали отказ от курения и приема кофеинсодержащих напитков. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава.

Для оценки ВСП использовали аппаратно-программный комплекс холтеровского мониторирования VDH-201 («Волготех», Саратов, РФ). Исходная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в модифицированных для холтеровского мониторирования отведениях V_1 (mV_1) и V_4 (mV_4) в течение $1 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$. По окончании записи данные переносили на жесткий диск персонального компьютера, где сохраняли для последующего анализа.

Для анализа ВСП выбирали свободный от артефактов и экстрасистол участок ЭКГ продолжительностью 5 мин, отстоящий, по крайней мере, на 10 мин от начала записи. При анализе последовательности RR интервалов во временной области рассчитывали следующие параметры: SDNN (среднеквадратическое отклонение нор-

Таблица 1

Основные показатели ВСП у больных ОГ и у лиц ГК

Показатель ВСП	ОГ (n=32)	ГК (n=25)
Mean RR	864,445 (±182,339)	833,29 (±188,52)
ЧСС, уд/мин	70,581 (±12,0)	71,54 (±7,32)
Max RR	1,093 (±0,30)	1,087 (±0,44)
Min RR	0,685 (±0,205)*	0,55 (±0,21)
MxDMn	0,28 [0,2; 0,59]	0,32 [0,25; 0,51]
Mo	0,858 (±0,169)	0,860 (±0,087)
AMo	30,872 (±13,65)*	24,34 (±9,254)
IN	76,82 [23,08; 96,81]**	30,46 [20,82; 60,61]
SDNN	41,5 [32,56; 78,26]	56,83 [47,7; 80,5]
Cv	5,156 [3,66; 9,81]	6,3 [5,73; 7,92]
RMSDNN	37,361 [18,64; 70,53]	44,84 [36,96; 60,67]
NN50	9,00 [4; 61]*	47 [12; 98]
pNn50	2 [1; 18]*	13 [3; 28]
TP	1282,00 [688;1678]*	2014,0 [1222; 2560]
HF	179,00 [70; 461]*	422 [230; 689]
LF	392,5 [215,0; 558,5]*	545 [201; 1063]
VLF	621,621 (±74,69)*	940 (±865,08)
LF/HF	2,171 [0,79; 4,275]**	1,59 [0,8; 2,4]

Примечание: достоверность различий *p<0,05; **p<0,01; p<0,001.

Таблица 2

Взаимосвязь ВСП с факторами ССР

Показатель ВСП	ОХС	ЛВП	ЛНП	ТГ	Длительность заболевания	Возраст	Индекс курения
MxDMn	z=-0,26	z=-0,09	z=-0,36*	z=-0,05	z=-0,21	z=0,32	z=-0,16
SDNN	z=-0,47***	z=-0,41*	z=-0,45**	z=-0,43**	z=-0,35*	z=-0,45*	z=-0,35*
CV	z=-0,57***	z=-0,48**	z=-0,53***	z=-0,43**	z=-0,63***	z=0,47**	z=-0,25
RMSD	z=-0,55***	z=-0,47***	z=-0,51**	z=-0,46***	z=-0,46**	z=-0,58***	z=-0,39*
NN50	z=-0,22	z=-0,14	z=-0,15	z=-0,46*	z=-0,30	z=0,42**	z=-0,23
pNn50	z=-0,17	z=-0,12	z=-0,15	z=-0,43**	z=-0,29	z=-0,42*	z=-0,11
TP	z=-0,23	z=-0,27	z=-0,12	z=-0,37**	z=-0,37*	z=-0,3	z=-0,08
LF/HF	z=-0,22	z=-0,15	z=0,11	z=0,36**	z=0,28*	z=0,46***	z=0,01

Примечание: z — коэффициент корреляции Спирмена, достоверность коэффициента корреляции: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

мальных RR интервалов), RMSD (квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных нормальных RR интервалов), pNN50 (отношение числа пар нормальных RR интервалов, в которых интервалы отличаются более чем на 50 мс, к общему числу нормальных RR интервалов, выраженное в процентах), CV (коэффициент вариации — отношение SDNN к среднему значению всех нормальных RR интервалов, выраженное в процентах). Вычисляли индекс напряжения (ИН) регуляторных систем (индекс Р.М. Баевского) по формуле $ИН = AMo/2Mo \cdot MxDMn$, где Mo — мода (самое частое значение RR), AMo — амплитуда моды (доля RR интервалов, соответствующих величине моды, выраженная в процентах), MxDMn — вариационный размах (разница между максимальным и минимальным значениями вариационного ряда RR интервалов).

Анализ ВСП в частотной области осуществляли с использованием быстрого преобразования Фурье. Определяли общую мощность спектра (TP, мс²) и мощности отдельных спектральных компонентов: высокочастотного (HF, мс²) в диапазоне 0,15-0,4 Гц, низкочастотного (LF, мс²) в диапазоне 0,04-0,15 Гц и очень низкочастотного (VLF, мс²) в диапазоне ≤ 0,04

Гц. Рассчитывали так называемый индекс вагосимпатического взаимодействия — отношение LF (мс²) / HF (мс²).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ “Microsoft Excel”, а также ППП “Statistica 6.0” (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, нормальным считали распределение при p>0,05. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (M±SD); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального указывались медиана, верхний и нижний квартили Me [Q25; Q75]. Для сравнения 2 гр. с нормальным распределением количественного признака определяли t- критерий Стьюдента для независимых гр. (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), при отклонении распределения от нормального использовали метод Мана-Уитни. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения

от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков применяли метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

Основные показатели ВСП у больных ОГ и у лиц ГК представлены в таблице 1. В ОГ имеется снижение ВСП как во временной, так и в частотной областях.

При временном анализе ВСП установлено статистически значимое повышение АМО и IN, а также снижение NN50 и pNN50 у больных ОГ в сравнении с показателями лиц ГК, что свидетельствует о напряжении механизмов адаптации у больных с увеличением влияния центральных механизмов на регуляцию сердечной деятельности [9]. Показатели SDNN, RMSSD у больных ПсА также были ниже, чем у лиц из ГК, однако, различия недостоверны.

При спектральном анализе ВСП у больных ОГ выявлено снижение общей мощности спектра TP, также как и всех ее составляющих (HF, LF и VLF компонентов) в сравнении с лицами из ГК. Установлено повышение LF/HF, что свидетельствует об увеличении симпатических влияний и/или снижении парасимпатических влияний на регуляцию сердечной деятельности у больных ПсА. По данным литературы такие изменения являются показателем напряжения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы и всего организма в целом [10].

При анализе взаимосвязей показателей ВСП с показателями активности ПсА выявлены значимые взаимосвязи между АМО и СОЭ ($r=-0,38$, $p<0,01$), СРБ ($r=-0,21$, $p<0,01$), фибриногеном ($r=-0,35$; $p<0,01$), между SDNN и СОЭ ($z=-0,25$, $p<0,01$), СРБ ($z=-0,36$; $p<0,01$), между CV и СОЭ ($z=-0,32$, $p<0,001$), CV и СРБ ($z=-0,3$; $p<0,001$), CV и фибриногеном ($z=-0,3$; $p<0,001$). Имеются взаимосвязи между изменениями во временной области анализа ВСП и наличием энтезита: между наличием энтезита и SDNN ($r=+0,57$, $p<0,001$), Cv ($r=+0,46$, $p<0,001$), RMSDNN ($r=+0,59$, $p<0,005$), NN50 ($r=+0,36$, $p<0,01$), pNN50 ($r=+0,39$, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между системным воспалением и регуляцией сердечного ритма и отражают неблагоприятный прогноз в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у больных ПсА [7; 11]. Закономерны выявленные взаимосвязи между наличием энтезита и показателями ВСП, т. к. воспалительный процесс в энтезах является одним из основных клинических маркеров ПсА, а его наличие свидетельствует об активности системного воспаления при данном заболевании.

Помимо взаимосвязей между показателями ВСП и активностью заболевания у больных ПсА

установлены взаимосвязи между временной и частотной областями ВСП и основными факторами ССР. Коэффициенты корреляции ВСП с факторами ССР представлены в таблице 2. SDNN, RMSSD и CV взаимосвязаны с показателями липидного обмена — ОХС, ЛНП, ТГ, возрастом пациентов и индексом курения. Полученные данные совпадают с данными, других исследований ВСП у больных ПсА [12,18].

Вопреки ожиданиям, получена отрицательная взаимосвязь между показателями временной области ВСП и ХС ЛВП. Это может быть связано с особенностями липидного обмена у больных ПсА: по данным ряда исследователей значимая ГХС и выраженное повышение проатерогенных липидных фракций ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) у больных ПсА сочетается с нормальным или незначительно сниженным ХС ЛВП. Данными авторами не исключается влияние на развитие ДЛП у больных ПсА как системного воспаления, так и генетических факторов, что с учетом малой выборки больных может определять полученный результат [13-17].

Повышение уровня ТГ, а также увеличение длительности заболевания негативно влияют на общую мощность спектра TP, а также на LF/HF. Установлены взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями временной области — SDNN, CV, RMSSD, NN50, pNn50, что свидетельствующие, что на вагосимпатическую регуляцию сердечного ритма негативным образом влияет не только выраженность системного воспаления, но и длительность его.

Заключение

У больных ПсА имеется изменение показателей ВСП, выражающееся в снижении общей мощности спектра с уменьшением мощности всех ее составляющих. Изменение вагосимпатических влияний на сердце проявляется в виде усиления симпатической и/или ослабления парасимпатической составляющих регуляции сердечной деятельности. Снижение показателей ВСП взаимосвязано как с наличием традиционных факторов ССР (ДЛП, возраст и стаж курения), так и с активностью системного воспаления: СОЭ, СРБ, фибриноген, наличие энтезита. Увеличение длительности заболевания также оказывает негативное влияние на ВСП.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что для уменьшения напряжения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы у больных ПсА необходима не только коррекция классических ФР сердечно-сосудистых катастроф, но и снижение активности основного заболевания как самостоятельного фактора ССР.

Литература

1. Псориатический артрит. В кн.: Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. ГЕОТАР-Медиа 2005; 92-8.
2. Gladman DD, Farewell VT, Wong K. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1103-10.
3. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond.)* 2005; 109: 171-6.
4. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363-70.
5. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *J Mol Med* 2007; 13: 178-84.
6. Madsen T, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvas Electrocardiol* 2007; 12: 216-22.
7. Lampert R, Bremner JD, Su S, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J* 2008; 156: 759, e751-7.
8. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
9. De Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, et al. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1282-8.
10. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000; 102: 1239-44.
11. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 2006; 260: 377-87.
12. Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Клиническое значение оценки variability ритма сердца у больных псориатическим артритом. *Тер архив* 2009; 6: 47-52.
13. Neiman AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatology* 2006; 55: 829-35.
14. Бадюкин В.В., Янышева А.В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом артрите. *Тер архив* 2009; 6: 41-7.
15. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (5): 904-9.
16. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157 (1): 68-73.
18. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В. и др. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной variability ритма сердца. *Тер архив* 2005; 9: 77-80.

Поступила 31/08-2009

Артериальное давление при атеросклеротическом поражении брахицефальных артерий до и после оперативного лечения

Н.Б. Косачева^{1*}, А.В. Туев¹, А.В. Агафонов¹, И.С. Мухамадеев²

ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Росздрава"; Пермская краевая ордена "Знак почета" клиническая больница, Пермь, Россия

Blood pressure in patients with brachiocephalic atherosclerosis before and after the intervention

N.B. Kosacheva^{1*}, A.V. Tuev¹, A.V. Agafonov¹, I.S. Mukhamadeev²

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy; Perm Region Clinical Hospital. Perm, Russia

Цель. Изучить взаимосвязь атеросклероза брахицефальных артерий (БЦА) с артериальной гипертензией (АГ) у пациентов и возможность коррекции последней после оперативного лечения.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов: 17 женщин и 53 мужчины, средний возраст $62,5 \pm 7,5$ лет, которым планировалось оперативное вмешательство на БЦА по поводу стеноза сонных артерий (СА) ($n=50$) – I группе (гр.) и аномалии развития БЦА ($n=20$) – II гр. Давность АГ – 4 мес. – 32 лет. Уровень повышения систолического артериального давления (САД) колебался в пределах 115-192 ($151,5 \pm 27,26$) мм рт.ст. Нарушение кровотока в артериях дуги аорты определялось с помощью дуплексного сканирования БЦА. Уровень АД регистрировался в течение 24 ч в дооперационном периоде, через 3-5 сут. и через 1-3 мес. после операции.

Результаты. У пациентов со стенозом СА риск повышения уровня АД с возрастом увеличивается ($p=0,04$). До оперативного лечения было отмечено достоверно более высокий уровень АД у пациентов I гр. – $AD_{ср} = 103,6 \pm 11,3$ и $91,7 \pm 6,6$ мм рт.ст. ($p=0,00007$). После оперативного вмешательства эти различия исчезали. У пациентов со стенозом СА уровень АД в послеоперационном периоде снижается как за счет САД – со $145,1 \pm 14,7$ до $135,6 \pm 12,3$ ($p=0,02$), так и диастолического АД (ДАД) – с $83,3 \pm 10,2$ до $78,1 \pm 9,7$ ($p=0,02$). При этом во II гр. пациентов достоверное снижение АД отсутствовало.

Заключение. При поражении БЦА повышение АД в значительной степени обусловлено стенозом СА и с возрастом прогрессирует. Оперативное лечение этих пациентов способствует снижению АД.

Ключевые слова: атеросклероз, оперативное лечение стеноза сонных артерий, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

Aim. To investigate the associations between brachiocephalic atherosclerosis (BCAS) and arterial hypertension (AH); to study the potential for AH control after surgery.

Material and methods. The study included 70 patients (17 women, 53 men; mean age $62,5 \pm 7,5$ years), who underwent planned surgery due to BCAS and carotid stenosis, CS ($n=50$) or brachiocephalic artery (BCA) malformation ($n=20$). AH duration varied from 4 months to 32 years. Levels of systolic blood pressure (SBP) were 115-192 mm Hg (mean SBP $151,5 \pm 27,26$ mm Hg). Blood flow in aortal arch arteries was assessed by duplex BCA scanning. BP levels were registered within the 24 hours before the surgery, and then 3-5 days and 1-3 months after the intervention.

Results. In patients with CS, risk of BP elevation increased with age ($p=0,04$). Before the surgery, higher BP levels were registered in Group I patients: mean BP was $103,6 \pm 11,3$ mm Hg vs. $91,7 \pm 6,6$ mm Hg ($p=0,00007$). After the intervention, these differences were no longer observed. In patients with CS, post-intervention BP levels decreased due to reduction in both systolic BP (from $145,1 \pm 14,7$ to $135,6 \pm 12,3$ mm Hg; $p=0,02$) and diastolic BP (from $83,3 \pm 10,2$ to $78,1 \pm 9,7$ mm Hg; $p=0,02$). In patients with BCA malformation, no significant BP reduction was registered.

© Коллектив авторов, 2011
почты: jeneric@mail.ru
Телефон: 8 902 793 92 19
Факс: 8 (342) 239 30 89

[*Косачева Н.Б. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1, ¹Туев А.В. – заведующий кафедрой, ¹Агафонов А.В. – профессор кафедры, ²Мухамадеев И.С. – заведующий центром диабетической стопы].

Conclusion. In BCAS patients, BP elevation was mostly explained by CS and progressed with age, while surgery facilitated BP reduction.

Key words: Atherosclerosis, surgery treatment of carotid stenosis, arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring.

Артериальная гипертония (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией и в настоящее время остается одной из самых значимых медико-социальных проблем, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

По данным ВОЗ в развитых странах мира АГ встречается у 20-30 % взрослого населения. У лиц пожилого возраста распространенность АГ > 50 % [14].

В целом, среди мужского и женского населения 20-69 лет распространенность АГ примерно одинакова: ею страдают каждый 5-й мужчина и каждая 5-я женщина — 22,3 % и 21,8 %, соответственно. В России распространенность АГ выше и составляет, по данным репрезентативной выборки ГНИЦ ПМ 1993г, 39,2 % среди мужчин и 41,1 % среди женщин и является одной из самых высоких в мире [12].

В последнее время все больше уделяют внимания сочетанию таких заболеваний, как АГ и атеросклероз (А). Известно, что при А в крупных сосудах формируются утолщение стенки, уменьшение диаметра просвета и наружного диаметра сосуда, что сопровождается увеличением жесткости и, соответственно, снижением растяжимости и артериального комплайенса с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), ранним возвращением пульсовых волн, и, следовательно, повышением систолического артериального давления (САД), снижением диастолического АД (ДАД), ростом пульсового АД (ПАД), что в рекомендациях по лечению АГ последнего пересмотра является самостоятельным фактором риска (ФР) [5,11].

Одно из недавних исследований продемонстрировало, что увеличение сосудистой жесткости предшествует развитию АГ, независимо от уровня АД [1]. Исследование показало, что жесткость увеличивается первично при старении, и именно это в дальнейшем ведет к повышению АД; ученые утверждают, что АГ отчасти является болезнью артериальной стенки [13].

В последние годы отмечено значительное увеличение частоты участия А в развитии стенозов и окклюзий брахицефальных артерий (БЦА) у лиц молодого и среднего возрастов. Его доля среди всех других причин > 80 %. Средний возраст больных составляет 50-60 лет, частота случаев у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин. Есть данные, что у 25 % (каждый четвертый) больных АГ имеется стеноз хотя бы одной сонной артерии (СА) > 50 % [16]. А при сочетании с ишемической болезнью сер-

дца (ИБС) или синдромом Лериша этот процент увеличивается в 1,5-2 раза (по некоторым литературным данным до 85 % больных ИБС имеют стеноз СА > 50 %) [6].

У > 50 % пациентов патология ветвей дуги аорты сочетается с АГ. При этом повышение АД является не только проявлением гипертонической болезни (ГБ), но и компенсаторной реакцией организма на снижение кровотока в церебральных сосудах вследствие А БЦА [9]. В большинстве случаев повышению АД сопутствует атеросклеротическое поражение дуги аорты, коронарных, церебральных и периферических артерий. Для нормальной функции головного мозга (ГМ) необходимо, чтобы интенсивность мозгового кровотока была ≥ 55 мл/(100 г-мин), т. е. ≥ 55 мл крови на 100 г мозгового вещества в мин. Снижение регионарного кровотока < 40 мл/(100 г-мин) вызывает недостаточность кровоснабжения ГМ. Одним из важных факторов, обеспечивающих нормальное кровообращение ГМ, является системное АД. АГ, как приспособительная реакция организма, встречается у 20-30 % больных с недостаточностью мозгового кровообращения [7,8].

Учитывая перечисленное выше, для определения тактики лечения больных АГ необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае. При этом важно учитывать множество условий: наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (ФР), степень (ст.) повышения АД, наличие поражения органов мишеней (ПОМ) и ассоциированных заболеваний. Стремясь к достижению целевых уровней АД, не учитывая наличие значимых стенозов БЦА, пациенты (и врачи) усугубляют недостаточность кровоснабжения ГМ, формируя тем самым порочный круг [4].

В настоящее время появились работы о влиянии оперативного лечения стеноза БЦА на течение АГ. Чаще атеросклеротические бляшки (АБ) располагаются в местах бифуркаций артерий, находясь в непосредственной близости от места сосредоточения барорецепторов. Ликвидация АБ приводит к повышению амплитуды пульсовых колебаний сосудистой стенки, что сопровождается активацией рецепторного аппарата и, как результат — снижением АД в той или иной ст. [17].

Синдром постоперационной гипотонии был описан после выполнения баллонной дилатации и стентирования. Такие же результаты наблюдались и после проведения операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) [15].

Однако в настоящее время данная проблема освещена недостаточно. Целью исследования яви-

лось изучение взаимосвязи атеросклеротического поражения БЦА с наличием АГ и возможность коррекции последней после оперативного лечения.

Материал и методы

В исследование были включены 70 пациентов, находящихся на лечение в отделении сосудистой хирургии и готовящихся к оперативному вмешательству на БЦА. Среди них 24 % — женщины (средний возраст $61,7 \pm 6,9$ лет) и 76 % — мужчины (средний возраст $62,7 \pm 7,4$ лет) (рисунок 1). Давность АГ составила 4 мес.-32 года. Группы (гр.) сравнения формировались в зависимости от вида поражения БЦА. В I гр. (n=50) были включены пациенты со стенозом СА, у пациентов II гр. (n=20) были выявлены аномалии развития БЦА со снижением скорости кровотока в них (рисунок 2).

У большинства пациентов (75 %) была 3 ст. АГ, у 20 % — 2 и у 5 % — 1 ст. Уровень повышения САД колебался в пределах 115-192 ($151,5 \pm 27,26$) мм рт.ст. Осложнения А и АГ были представлены ПОМ. Инфаркт миокард (ИМ) в анамнезе был зафиксирован у 26 (из них 9 — Q-ИМ) пациентов, в т.ч. у 3 — повторно. Эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) имели 16 пациентов. В одном случае ОНМК развилось в раннем послеоперационном периоде. Неврологические осложнения проявлялись также в виде транзиторных ишемических атак (ТИА) у 1 пациента.

Всем больным проводились клиническое и лабораторно-инструментальное обследования. Общее клиническое обследование включало изучение жалоб, анамнеза, выявление ФР, ПОМ и наличие ассоциированных состояний, оценку объективного статуса пациентов. Среди инструментальных методов проводились суточное мониторирование (СМ) АД в до- и послеоперационный период с использованием монитора Shiller В-102, стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) и дуплексное сканирование БЦА или грудная аортография с определением величины и протяженности стеноза сосудов, а также наличия анатомических аномалий их развития (удлинение и извитость). Критериями включения пациентов в исследования было наличие снижения скорости кровотока по БЦА в связи со стенозом или аномалиями развития, наличие эпизодов повышения АД в анамнезе и добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями исключения служили стеноз почечных артерий, выраженные нарушения функции почек, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, наличие патологии соединительной ткани, эндокринные заболевания (кроме СД 2 типа), новообразования.

При выявлении у пациентов показаний к оперативному лечению им проводился мониторинг АД в течение 24 ч до операции, в ранний послеоперационный период (3-5 сут.), и в период 1-3 мес. после оперативного лечения. В до- и послеоперационный периоды пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ). Препараты и их дозы в течение этого периода не менялись. Оперативное вмешательство осуществлялось после выполнения стандартных клиничко-лабораторных исследований. Для пациентов I гр. это была каротидная эндартерэктомия, а для пациентов II гр. — чаще всего редрессация пораженной артерии или создание анастомоза между сосудами (сонно-подключичный анастомоз).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакетов программ Statistica 6,0 и Microsoft Excel с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Учитывая неправильное распределение данных, применяли непараметрические методы статистики [10]. Цифровые результаты описывали с помощью средней арифметической $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка среднего. Статистический анализ проводили, используя критерий Стьюдента. Для сравнения двух независимых переменных использовали критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых величин — критерий Уилкоксона. Корреляционные взаимоотношения характеризовал коэффициент Спирмена [2]. Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях [3].

Результаты и обсуждение

Анализ клинического течения АГ у пациентов, которые были включены в исследование, представлен в таблице 1.

Пациенты I гр. характеризовались достоверно более высоким уровнем АД, включая ПАД, и имели более высокую частоту сосудистых осложнений. Возрастные различия в гр. не были достоверно значимыми.

Анализ результатов выявил риск повышения уровня АД с возрастом у пациентов со стенозом СА ($p=0,04$). Это касалось как показателей САД (рисунок 3) дневного (д) ($p=0,006$) и ночного (н) ($p=0,01$), так и ДАДн ($p=0,02$).

При статистической обработке полученных данных во II гр. была выявлена корреляция риска развития ОНМК с уровнем АДср ($p=0,04$), преиму-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

	Гр. I (n=50)	Гр. II (n=20)
Возраст, годы	$63,4 \pm 7,0$	$60,1 \pm 8,3$
ОНМК	12	4
ИМ	19	4
Курение %	52	36
САД мм рт.ст.	$145,1 \pm 14,7$	$120,7 \pm 10,8$
ДАД мм рт.ст.	$83,3 \pm 10,1$	$77,3 \pm 6,5$
АДср мм рт.ст.	$103,7 \pm 11,3$	$91,7 \pm 6,9$
ПАД мм рт.ст.	$61,8 \pm 10,1$	$43,4 \pm 9,0$

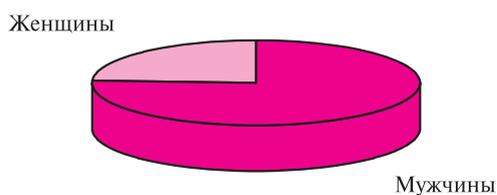


Рис. 1 Гендерный состав пациентов.

шественно за счет ДАД ($p=0,02$). При сравнении показателей в выделенных гр. до оперативного лечения было отмечено достоверно более высокое АД у пациентов I гр. (рисунок 4). При этом АДср — $103,6 \pm 11,3$ и $91,7 \pm 6,6$ мм рт.ст. ($p=0,00007$) различалось преимущественно за счет повышения САД — $145,1 \pm 14,7$ и $120,7 \pm 10,8$ мм рт.ст. ($p=0,000008$). Данный показатель был достоверно значим как днем — $146,5 \pm 14,1$ и $125,5 \pm 12,8$ мм рт.ст. ($p=0,00007$), так и ночью — $139,4 \pm 18,3$ и $113,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. ($p=0,00007$). ПАД у пациентов I гр. также было выше — $61,8 \pm 10,1$ и $43,4 \pm 9,0$ мм рт.ст. ($p=0,000008$). После проведения оперативного вмешательства на БЦА эти различия исчезали.

Изменения показателей могут быть обусловлены тем, что при восстановлении адекватного кровотока в БЦА кровоснабжение ГМ улучшается уже в раннем послеоперационном периоде, уменьшая при этом патологическую импульсацию на рецепторный аппарат сердца, и снижая тем самым величину УО, МОК. Кроме того, при удалении АБ из

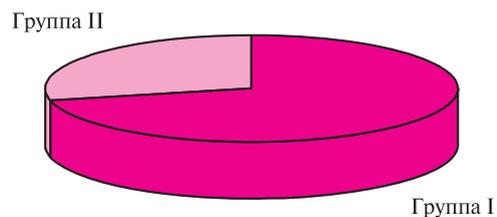


Рис. 2 Распределение пациентов по гр.

зон бифуркации СА имеет место повышение амплитуды пульсовых колебаний сосудистой стенки, что сопровождается активацией рецепторного аппарата и, как результат — снижением АД в той или иной ст.

В I гр. пациентов было отмечено достоверное снижение АД после оперативного лечения уже в раннем послеоперационном периоде, при этом изменения касались как САД — $145,1 \pm 14,7$ до $135,6 \pm 12,3$ ($p=0,02$), так и ДАД — $83,3 \pm 10,2$ до $78,1 \pm 9,7$ ($p=0,02$). При обследовании в более поздний период снижение уровня АД продолжалось — $135,6 \pm 12,3$ до $127,4 \pm 11,4$ ($p=0,0007$) для САД и $78,1 \pm 9,7$ до $73,3 \pm 7,9$ ($p=0,0005$) для ДАД (рисунок 5). При этом достоверного снижения ПАД отмечено не было (рисунок 6).

Интересен тот факт, что в первые дни после операции отмечалось снижение показателей САДд — со $146,5 \pm 14,1$ до $136,8 \pm 11,4$ ($p=0,04$) и ДАД — с $85,7 \pm 9,9$ до $79,8 \pm 9,1$ ($p=0,02$), в то время как АДн достоверно не снижалось.

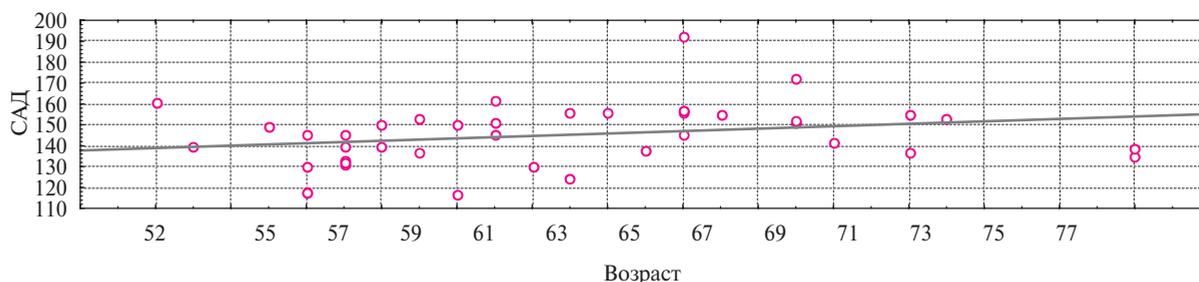
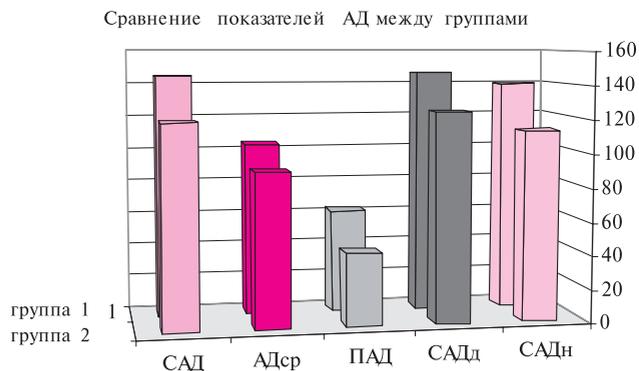
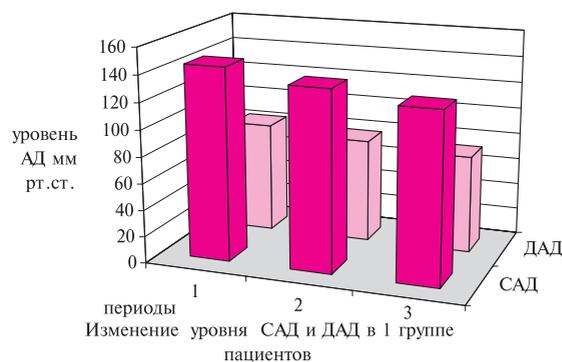


Рис. 3 Корреляция возрастного повышения САД у пациентов со стенозом СА.



Примечание: во всех показателях $p < 0,05$.

Рис. 4 Групповые различия показателей АД до оперативного лечения.



Примечание: во всех показателях $p < 0,05$. Период 1 — до операции, 2 — через 3-5 сут. после операции, 3 — 1-3 мес. после операции.

Рис. 5 Изменение САД и ДАД в I гр. пациентов.

Однако в последующем отмечалось как дальнейшее снижение САДд — со $136,8 \pm 11,4$ до $130,0 \pm 11,1$ ($p=0,001$) и ДАДд — с $79,8 \pm 9,1$ до $75,6 \pm 8,3$ ($p=0,002$), так и САДн ($139,4 \pm 18,3$ до $120,5 \pm 13,2$; $p=0,006$) и ДАДн ($78,9 \pm 13,7$ до $69,8 \pm 9,7$; $p=0,01$) показателей. При этом во II гр. пациентов достоверное снижение АД отсутствовало.

В первую очередь снижается САДд, на фоне дневной активности пациентов. В то время как ночью, на фоне физиологического снижения сократительной функции миокарда, достоверного снижения АД нет.

Снижение уровня АД в I гр. пациентов можно объяснить уменьшением патологической импульсации с барорецепторов зоны СА после удаления АБ из зон бифуркации артерий. Учитывая, что в раннем послеоперационном периоде в зоне оперативного вмешательства сохраняются воспалительные явления, которые также могут вызывать патологические импульсы с рецепторов, можно предположить, что в ходе восстановительного периода, при уменьшении явлений отека и воспаления и восстановления нормальной функции барорецепторов, АД будет продолжать снижаться, что и наблюдалось.

Литература

1. Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста. РКЖ 2005; 3 (53): 25-7.
2. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Санкт-Петербург: Питер 2001; 656 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика 1998.
4. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клинические рекомендации. Сердце 2002; 1(2): 97-100.
5. Зелвян П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Арутюнян Г.Х. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность. Кардиология 2002; 10: 55-61.
6. Кунцевич Г.И., Шухина И.В. Оценка состояния стенки общих сонных артерий на фоне терапии алликором с помощью ультразвукового исследования в В-режиме (двухлетнее наблюдение). Ультразвук функц диагн 2001; 4: 82-5.
7. Ланг Г.Ф. Гипертензивная болезнь. Ленинград: Медгиз 1950; 495 с.
8. Левтов В.А., Регирер С.А. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Ленинград: Наука 1984; 103 с.
9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва 1999.
10. Маймулов В.Г., Лучкевич В.С., Румянцев А.П. и др. Основы научно-литературной работы в медицине. Санкт-Петербург: С-Пб гос мед академия 1996.
11. Национальные клинические рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Москва 2008; 512 с.
12. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? Сердце 6 (3): 120-2.
13. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Aging and the cardiovascular system. J Appl Physiol 2005; 95: 2591-7.
14. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
15. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Stephane Laurent Intrinsic Stiffness of the Carotid Arterial Wall Material in Essential Hypertensives. Hypertension 2007; 35: 1049.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
17. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of Age on Brachial Artery Wall Properties Differs From the Aorta and Is Gender Dependent. A Population Study. Hypertension 2005; 35: 637-60.

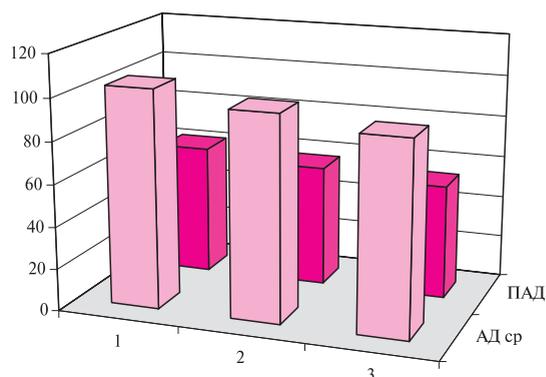


Рис. 6 Изменение АД ср. и ПАД в I гр. пациентов.

Выводы

АГ у пациентов с поражением БЦА в значительной степени обусловлена стенозом СА.

Уровень АД у пациентов со стенозом СА увеличивается с возрастом.

Оперативное лечение пациентов с атеросклеротическим поражением СА способствует нормализации уровня АД уже в раннем послеоперационном периоде.

Снижение АД у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, продолжается в течение нескольких мес. после операции.

Поступила 16/02-2010

Органопротективные эффекты хинаприла: фармакогенетические аспекты

Д.А. Сычев^{1,2}, О.В. Муслимова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ²Центр клинической фармакологии ФГБУ “НЦ ЭСМП” Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Organo-protective effects of quinapril: pharmacogenetic aspects

D.A. Sychev^{1,2}, O.V. Muslimova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Clinical Pharmacology Centre, Research Centre for Drug Expertise and Standardization. Moscow, Russia

В обзоре представлены современные данные об органопротективных эффектах ингибитора ангиотензин-превращающего фермента хинаприла, полученные как в экспериментальных, так и клинических исследованиях, которые зависят от I/D полиморфизма гена ACE. В настоящее время есть основания полагать, что именно хинаприл способен модулировать этот генетический фактор риска, который с большой частотой распространен и среди российских пациентов.

Ключевые слова: хинаприл, органопротекция, фармакогенетика, I/D полиморфизм ACE.

The review presents current experimental and clinical evidence on organo-protective effects of an ACE inhibitor quinapril. These effects are dependent on I/D polymorphism of ACE gene. The data available are consistent that quinapril could modulate this genetic risk factor, highly prevalent in Russian patients.

Key words: Quinapril, organo-protection, pharmacogenetics, I/D polymorphism of ACE gene.

Генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений является объектом многочисленных исследований, т. к. выявление генетических особенностей пациентов позволит персонализировано подойти как к первичной, так и ко вторичной профилактике у пациентов, в т.ч. медикаментозной. В настоящее время, наиболее изучаемым генетическим фактором, обуславливающим высокий сердечно-сосудистый риск, являются полиморфизмы генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Из них наибольшее значение имеет так называемый I/D полиморфизм гена ACE, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) [1]. С этих позиций, очевидно, что именно ингибиторы АПФ (ИАПФ) могли бы стать теми лекарственными средствами, которые могли нивелировать негативное

влияние I/D полиморфизм гена ACE на прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими ССЗ.

I/D полиморфизм гена ACE и эффективность ИАПФ

Полиморфизм гена ACE связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) фрагмента из 287 пар нуклеотидных оснований и получил название — I/D полиморфизм. Наибольшая активность ACE в плазме крови отмечена у лиц с DD-генотипом, наименьшая — у лиц с II-генотипом, лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение [2]. Данные об ассоциации I/D полиморфизма с изменением антигипертензивного и органопротективного действия ИАПФ противоречивы [3]. Противоречивы и данные об ассоциации I/D полиморфизма с изменением эффективности ИАПФ у больных с хронической сердечной недо-

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (495) 915 30 04

e-mail: dimasychev@mail.ru

^{1,2}Сычев Д.А. (*контактное лицо) — ¹профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²начальник сектора персонализированной медицины и клинической фармакогенетики; ²Муслимова О.В. — м.н.с. сектора].

статочность (ХСН) [4]. Однако есть сведения о том, что ИАПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом [5]. Следует отметить, что частота DD полиморфизма в Российской популяции может составлять до 30 % [6, 7], поэтому модуляция генетически детерминированного высокого ССР с помощью ИАПФ представляется перспективным направлением оптимизации фармакотерапии у данной категории пациентов.

Однако следует отметить, в связи с тем, что отдельные препараты из группы (гр.) ИАПФ отличаются по органопротективным эффектам друг от друга, не представляется возможным переносить данные, полученные у больных с генетически детерминированным высоким ССР, с одного ИАПФ на все остальные препараты из этой гр.

Органопротективные эффекты хинаприла: данные экспериментальных и клинических исследований

Хинаприл (Аккупро®, Пфайзер Эйч.Си. Пи.Корпорейшн, США), в отличие от других представителей из гр. ИАПФ, обладает высокой тканевой специфичностью: подавляет активность АПФ в плазме, легких, почках, сердце и сосудистой стенке, но не изменяет активность фермента в головном мозге и яичках [8]. Хинаприл обладает рядом других уникальных эффектов:

- увеличивает концентрацию эндогенных вазодилатирующих простагландинов, тормозит метаболизм брадикинина, субстанции P, энкефалина и других биологически активных веществ, секрецию альдостерона, уменьшает образование эндотелина-1 (ЭТ-1), обладающего вазоконстрикторными свойствами [9].
- вызывает расширение периферических сосудов (в наибольшей степени почечных и коронарных) и улучшает регионарное кровообращение, снижает общее периферическое сопротивление (ОПСС), постнагрузку на миокард, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) [10].
- тормозит развитие нефросклероза, особенно у больных сахарным диабетом (СД) [11].
- способствует вазодилатации: хинаприл способен уменьшать венозный возврат к сердцу, давление наполнения желудочков и преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ), восстанавливать барорефлекторные механизмы сердца и крупных сосудов [12].

Однако наиболее важным свойством хинаприла является его способность улучшать функцию эндотелия: уменьшается образование ангио-

тензина II (АТ II) на поверхности эндотелиальных клеток и повышается биосинтез оксида азота (NO), оказывая антиатеросклеротическое действие, кроме того, еще и за счет угнетения миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, торможения либерации из тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов прокоагулянтных, провоспалительных и способствующих пролиферации факторов, повышения фибринолитической активности и др. [13]. Такой комплексный органопротективный эффект хинаприла у пациентов с АГ способствует обратному развитию гипертрофии мышечной оболочки артерий и артериол, увеличивает отношение просвет сосуда/толщина его средней оболочки, предупреждает развитие гипертрофии миокарда, миокардиофиброза и дилатации ЛЖ или способствует их обратному развитию, значительно уменьшает частоту желудочковых аритмий, особенно на фоне гипокалиемии [14].

Клиническое значение органопротективных эффектов хинаприла было продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований.

В исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) участвовали 120 пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС). Для оценки степени эндотелиальной дисфункции (ЭД) пациентам проводилась коронароангиография (КАГ) после введения ацетилхолина. При этом парадоксальную вазоконстрикцию расценивали как признак ЭД. В течение 6 мес. у больных применялся хинаприл или плацебо. Оказалось что у пациентов, принимавших хинаприл, реакция сужения коронарных артерий (КА) на ацетилхолин была значительно меньше, в то время как у пациентов в гр. плацебо она оставалась неизменной. Авторы сделали вывод, что хинаприл способствовал значительному улучшению эндотелиальной функции КА [15]. Исследование QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) было посвящено оценке клинической значимости способности хинаприла влиять на ЭД. В течение 3 лет 1750 пациентов, страдающих ИБС, получали либо хинаприл (20 мг/сут.), либо плацебо. Оказалось, что хинаприл снижает риск развития смерти от остановки сердца, инфаркта миокарда (ИМ), нарушений ритма у этой категории пациентов. В одной из подгрупп пациентов была проведена повторная КАГ. Она показала, что при приеме хинаприла прогрессия патологических изменений была меньше, чем в группе плацебо [16]. В исследовании BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow) у 80 пациентов с ИБС сравнивали влияние хинаприла (20 мг/сут. в течение 8 нед.) на ЭД с другим ИАПФ, блокатором ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонистом кальция (АК). Улучшение эндотелиальной функции было

зафиксировано лишь в гр. пациентов, принимавших хинаприл, и оно касалось увеличения диаметра сосудов, связанного с током крови. При применении других препаратов не было зафиксировано изменений ЭД. Этот результат указывает на то, что улучшение эндотелиальной функции это не специфический эффект класса препаратов, а специфическое свойство хинаприла [17].

Органопротективные эффекты хинаприла и I/D полиморфизм гена ACE

Описанные выше органопротективные эффекты хинаприла позволяют предположить, что применение именно этого препарата из гр. ИАПФ может оказать положительное влияние на прогноз пациентов с генетически детерминированным высоким ССР. Это предположение нашло свое подтверждение в ряде рандомизированных, клинических исследований (РКИ). В двойном слепом РКИ исследовании QUO VADIS (Effects of QUinapril On Vascular ACE and Determinants of ISchemia) с участием 149 пациентов с АГ в сочетании с ИБС, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ), определялась зависимость “сосудистых” эффектов хинаприла от I/D полиморфизма гена ACE. При этом “сосудистые” эффекты хинаприла оценивались по динамике сосудосуживающего эффекта на экзогенный АТ II со стороны левой внутренней грудной артерии. Оказалось, что при применении плацебо вазоконстрикция в ответ на экзогенный АТ II была значительно менее выражена у пациентов с генотипом DD по сравнению с пациентами с генотипами ID и II. Что может быть связано с генетически детерминированной высокой активностью АПФ, а, следовательно, более интенсивным образованием эндогенного АТ II, что вызывает по механизму обратной отрицательной связи снижение количества рецепторов к АТ II в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Однако, при применении хинаприла вазоконстрикторный эффект экзогенного АТ II был выражен значительно сильнее, что свидетельствует о подавлении синтеза эндогенного АТ II в условиях ингибирования АПФ. Причем различий в степени вазоконстрикции в ответ на экзогенный АТ II у пациентов с генотипами DD, ID и II гена ACE не отмечалось. Эти результаты свидетельствуют о том, что хинаприл способен устранять генетически детерминированную высокую активность АПФ, что должно иметь клинические последствия для этой категории пациентов в виде улучшения прогноза [18]. В двойном слепом РКИ, в которое были включены 92 пациента с АГ в сочетании с ИБС после стентирования КА, изучалось влияние длительной терапии хинаприлом на частоту рестенозов в зависимости от I/D полиморфизма гена ACE. При этом частота рестенозов КА у паци-

ентов, принимающих плацебо и хинаприл, статистически значимо не различались. Однако при анализе рестенозов в подгруппах пациентов с генотипами DD, ID и II гена ACE оказалось, что у носителей D-аллеля (пациенты с генотипами DD и ID) хинаприл статистически значимо снижал частоту рестенозов по сравнению с плацебо [19]. В более крупном РКИ с участием 215 пациентов с АГ в сочетании с ИБС, которым было проведено стентирование КА, было также показано, что хинаприл у пациентов с D-аллелем гена ACE способен снизить частоту развития рестенозов. Однако авторы продемонстрировали, что хинаприл также снижает частоту рестенозов у пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру M253T гена AGT (кодирует ангиотензиноген) [20]. В двойном слепом РКИ с участием 315 пациентов с ИБС, которым было проведено стентирование КА, была выделена подгруппа из 115 пациентов с DD генотипом гена ACE. Было показано, что на фоне хинаприла у этой категории пациентов диаметр КА в месте стентирования был статистически значимо больше по сравнению с плацебо [21]. В исследовании BANFF у 80 пациентов с АГ в сочетании с ИБС сравнивали действие хинаприла на эндотелиаль-зависимую дилатацию плечевой артерии с другим ИАПФ, БАР и АК. Перед началом исследования выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ), затем в течение 8 нед. продолжалась медикаментозная терапия и в заключение провели еще одно УЗИ. Улучшение эндотелиальной функции было зафиксировано лишь в гр. принимавшей хинаприл, и оно касалось увеличения диаметра сосудов, связанного с током крови. При других ИАПФ произошло даже уменьшение диаметра, т. е. была зафиксирована вазоконстрикция. При применении других препаратов не было зафиксировано изменений ЭД. При этом, следует отметить, что на фоне хинаприла улучшение эндотелиальной функции произошло в т.ч. и у пациентов с генотипом DD гена ACE, а наиболее выражено этот эффект реализовался у пациентов с генотипом II [17].

Можно предположить, что результаты, полученные в ходе описанных выше исследований, объясняются наиболее выраженным влиянием хинаприла на ЭД (по-видимому, самый главный механизм органопротективных эффектов препарата), что делает его препаратом выбора для пациентов с АГ, особенно в сочетании с другими ССЗ (ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца и т. д.) с генетически детерминированным высоким ССР в виде I/D полиморфизма гена ACE. Можно предположить, что именно хинаприл способен модулировать этот генетический фактор риска, который с большой частотой распространен и среди российских пациентов.

Литература

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа 2007; 248 с.
2. Pulla Reddy B, Srikanth Babu BM. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South Indian population. Singapore Med J 2010; 51(7): 576-81.
3. Schelleman H, Klungel OH, van Duijn CM, et al. Drug-gene interaction between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and antihypertensive therapy. Ann Pharmacother 2006; 40(2): 212-8.
4. Huang WY, Sun M, Zhou HY, et al. Effect of the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the drug treatment in patients with chronic heart failure. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2004; 29(6): 686-9.
5. Woo KT, Lau YK, Chan CM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin 2 receptor antagonist therapy and the influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in IgA nephritis. Ann Acad Med Singapore 2008; 37(5): 372-6.
6. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, и его связь с развитием гестоза. Мед генетика 2003; 2(7): 324-30.
7. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и др. Клин мед 2002; 80(8): 25-9.
8. Koh KK, Bui MN, Hathaway L, et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83(3): 327-31.
9. Kovacs I, Toth J, Tarjan J, et al. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. Eur J Heart Fail 2006; 8(5): 451-9.
10. Endlich K, Steinhausen M. Role of kinins and angiotensin II in the vasodilating action of angiotensin converting enzyme inhibition in rat renal vessels. J Hypertens 1997; 15(6): 633-41.
11. Owada A, Nonoguchi H, Terada Y, et al. Effects of quinapril hydrochloride in patients with essential hypertension and impaired renal function. Clin Exp Hypertens 1997; 19(4): 495-502.
12. Hikosaka M, Yuasa F, Yuyama R, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 86(11): 1241-4, A6.
13. Farkas K, Fabin E, Nagy L. Quinapril improves endothelial function in postmenopausal hypertensive patients. Kidney Blood Press Res 2008; 31(4): 226-33.
14. Juan W, Nakazawa M, Watanabe K, et al. Quinapril inhibits progression of heart failure and fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy after myocarditis. Mol Cell Biochem 2003; 251(1-2): 77-82.
15. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation 1996; 94(3): 258-65.
16. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87(9): 1058-63.
17. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). JACC 2000; 35(1): 60-6.
18. Voors AA, van Geel PP, Oosterga M, et al. Vascular effects of quinapril completely depend on ACE insertion/deletion polymorphism. J Ren Angioten Aldoster Syst 2004; 5(3): 130-4.
19. Okumura K, Sone T, Kondo J, et al. Quinapril prevents restenosis after coronary stenting in patients with angiotensin-converting enzyme D allele. Circ J 2002; 66(4): 311-6.
20. Toyofyuku M, Imazu M, Sumii K, et al. Influence of angiotensinogen M253T gene polymorphism and an angiotensin converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous coronary intervention. Atherosclerosis 2002; 160(2): 339-44.
21. Meurice T, Bauters C, Hermant X, et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357(9265): 1321-4.

Поступила 19/01-2011

Комплаентность — определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты

В.В. Рафальский*, А.Н. Багликов

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ. Смоленск, Россия.

Compliance as the major effectiveness determinant in preventive acetylsalicylic acid therapy

V.V. Rafalskiy*, A.N. Baglikov

Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), является одним из самых эффективных подходов в профилактике осложнений ССЗ. У значительной части пациентов, отмечается недостаточно высокая комплаентность длительному профилактическому приему АСК (44-71 %), что сопровождается снижением антитромбоцитарного эффекта препарата и повышением в 2-3 раза риска осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ) и др. Улучшить комплаентность пациентов приему АСК возможно за счет улучшения сотрудничества между врачом и пациентом, информирования и убеждения пациентов в необходимости соблюдения рекомендаций; важное значение имеет назначение кишечнорастворимых форм АСК, улучшающих переносимость препарата. Перспективными являются подходы, основанные на использовании современных упаковок (календарные блистеры) и информационных технологий (телефонные коммуникации, МГММ).

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, комплаентность, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика.

Acetylsalicylic acid (ASA) treatment of patients with cardiovascular disease (CVD) is one of the most effective methods for CVD event prevention. In a substantial proportion of the patients, however, long-term preventive ASA treatment compliance is low (44-71%). Low compliance is associated with reduced antiplatelet effects of ASA and a 2-3-fold increase in the risk of myocardial infarction (MI), ischemic stroke (IS), and other cardiovascular events. ASA therapy compliance could be improved by achieving better collaboration between doctors and patients, while educating patients and explaining the importance of following the doctors' advice. In addition, enteric-coated ASA forms could play an important role in improving treatment tolerability and, therefore, increasing compliance. Other potentially effective measures include the use of modern packaging (calendar blisters) and information technologies (telephone communication, MGMM).

Key words: Acetylsalicylic acid, compliance, cardiovascular disease, prevention.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются одними из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Рациональная фармакотерапия ССЗ включает не только тактику патогенетического лечения больных с их клиническими проявлениями, но и стратегии комплексной и систематической первичной и вторичной профилактики, широкое внедрение

которых в развитых странах позволило значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых событий (ССС) и увеличить продолжительность жизни [1]. Применение антитромбоцитарных препаратов (АТП) является одним из самых эффективных подходов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Долгосрочный и продолжительный прием АТП, согласно международным и отечест-

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

Тел.: (4812) 68 18 11

Факс: (4812) 31 53 10

[Рафальский В.В. (*контактное лицо) — профессор кафедры управления и экономики фармации, Багликов А.Н. — ординатор кафедры клинической фармакологии].

венным рекомендациям (ВНОК 2009, ESC 2007), показан всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью улучшения прогноза и снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [2,3]. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) как АТП начали использовать еще в 70-х годах прошлого столетия [4]. Однако за ~ 40 лет применения препарат не только не утратил своего клинического значения, но до настоящего времени остается наиболее широко распространенным препаратом для профилактики тромбозов.

Опубликованные в 1994 и 2002 гг. мета-анализы, подготовленные международной группой ученых, известных как Antitrombotic Trialists Collaboration, оценили результаты 145 и 287 рандомизированных, клинических исследований (РКИ), соответственно, с участием > 200 тыс. пациентов. Оба мета-анализа убедительно показали, что АСК достоверно снижает риск рецидивов ССО у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ), а также страдающих другой сердечно-сосудистой патологией: стенокардия, мерцательная аритмия, хирургические сосудистые заболевания и др. [5,6].

Таким образом, основные аспекты профилактического эффекта АСК были достаточно подробно изучены уже в 90-х годах прошлого века. Вместе с тем, в тот же период остро обозначилась проблема неадекватного использования АСК пациентами, которым был назначен препарат для длительного профилактического приема, другими словами, проблема низкой комплаентности пациентов долгосрочной терапии АСК.

В настоящее время проблема комплаентности при длительном приеме лекарственных препаратов (ЛП) занимает одно из центральных мест в рациональной фармакотерапии хронических заболеваний. Термин “комплаентность” (“compliance”, “приверженность”) был предложен еще в 70-х годах прошлого столетия [7]. В контексте оказания медицинской помощи он означает степень соответствия поведения больного (в отношении приема ЛП, соблюдения диеты, изменения образа жизни и др.) рекомендациям, полученным от врача [8]. То, что комплаентность к той или иной терапии является, безусловно, ключевым звеном между процессом лечения и его исходом, отчетливо понимают как врачи, так и пациенты. Несмотря на это, данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют о том, что длительное соблюдение назначений врача при хронических заболеваниях наблюдается лишь в 50 % случаев [9].

Впервые о проблеме недостаточной приверженности пациентов длительному приему АСК, назначаемому для вторичной профилактики ССО широко заговорили после проведенного в 1995 г. популяционного исследования Nova Scotia Health Service Survey. Результаты этого исследования пока-

зали, что более половины всех обследованных больных, страдающих различными ССЗ, не соблюдали предписанный режим приема АСК. Установлено, что на момент обследования больные с перенесенным ИМ принимали АСК в 55 % случаев, с ИИ — в 47 %, с установленным диагнозом ИБС — в 54 %. Важно отметить, что исключение из статистического анализа лиц, которым прием АСК был противопоказан, достоверно не изменило эти показатели. Таким образом, в обследованной популяции только 53 % пациентов с ССЗ принимали АСК с целью профилактики [10].

Несмотря на доказанную эффективность и необходимость приема АСК лицами с ССР, низкая комплаентность терапии вплоть до полного отказа, нередко наблюдаются в клинической практике. Оценка североамериканскими учеными в течение года приверженности пациентов с коронарными заболеваниями длительному приему сердечно-сосудистых ЛП, назначенных при выписке из стационара, показала, что из 1326 пациентов, включенных в исследование, только 54 % соблюдали назначения врача и регулярно в течение года принимали все предписанные ЛП. При этом отмена приема АСК по разным причинам после года терапии имела место в 18 % случаях [11].

В когортном исследовании была оценена приверженность пациентов, перенесших ИМ, длительной комбинированной медикаментозной терапии после выписки из стационара [12]. Анализ полученных данных показал, что к 120 дню наблюдения только 74 % пациентов соблюдали предписанный режим лечения. Причем, чаще всего, пациенты отказывались от приема “некардиологических” ЛП (66 %), а “кардиологические” ЛП принимали 82,3 % пациентов. Приверженность длительному приему АСК была самой низкой — 44,02 % пациентов к 120 дню наблюдения по разным причинам приостановили или полностью отменили прием этого ЛП.

При ретроспективной оценке приверженности длительному приему ЛП, в т.ч. АСК, у 30 тыс. пациентов, страдающих ССЗ в течение ≥ 7 лет, установлено, что ежедневный профилактический прием АСК на протяжении всего периода наблюдения соблюдали только 71 % пациентов [13].

В 2006г были опубликованы результаты крупнейшего международного, обсервационного исследования REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) Registry, включившего 67888 пациентов из 44 стран [14]. Главной целью проекта REACH Registry была глобальная оценка распространенности, факторов риска (ФР), смертности пациентов с атеротромботическими заболеваниями — ИМ, ИИ, нестабильная стенокардия (НС), тромбозы периферических артерий и др., а также разработка мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и повышение выживаемости пациентов с атеротромбозом. В исследовании был про-

Влияние приверженности длительному профилактическому приему АСК на клинические исходы

Автор, год	Дизайн исследования	n	Основные результаты
Krumholz H, et al, 1996 [15]	Обсервационное исследование	4149	Риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, приверженных приему АСК достоверно ниже, чем у пациентов, регулярно не принимавших АСК (ОР — 0,77; 95 % ДИ [0,61-0,98]).
Ferrari E, et al, 2004 [16]	Проспективное, обсервационное, исследование (анкетирование)	1236	У пациентов, не соблюдавших прием АСК, в 13,3 % случаях развивались ССО.
Cotter G, et al, 2004 [19]	Проспективное, обсервационное, когортное исследование	95	Частота неблагоприятных исходов и госпитализаций в гр. приверженных лечению АСК пациентов — 6 % и 11 % соответственно, в гр. “неприверженных” — 42 % и 67 %.
Iakovou I, et al, 2005 [17]	Проспективное, обсервационное, когортное исследование	2229	Риск тромбоза стента и ИМ у лиц, перенесших ЧКВ и принимающих АСК, ниже, чем у пациентов, не соблюдающих прием АСК — ОР 89,78; 95 % ДИ [29,90-269,60] (p<0,001)
Newby L, et al, 2006 [13]	Проспективное, обсервационное, когортное исследование	31750	Риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, приверженных приему АСК значительно ниже, чем у неприверженных пациентов — ОР — 0,58; 95 % ДИ [0,54-0,62]
Biondi-Zoccai G, et al, 2006 [21]	Мета-анализ 6 исследований	50279	У пациентов с низкой приверженностью лечению АСК риск развития ССО выше по сравнению с приверженными пациентами — ОР=3,14 ДИ 95 % [1,75-5,61] (p=0,0001)

веден анализ фармакотерапии пациентов с атеротромботическими заболеваниями, который показал, что большинство врачей разных стран при выборе лекарственной терапии руководствуются современными научными рекомендациями, назначая пациентам с профилактической целью длительный прием АСК. Однако, несмотря на то, что прием АСК был рекомендован 78,6 % пациентов, хорошая приверженность была отмечена только у 67,4 % больных.

Таким образом, в настоящее время накопилось достаточно данных, позволяющих утверждать, что у значительной части пациентов, которым показан длительный профилактический прием АСК, отмечается недостаточно высокая комплаентность этому ЛП. Чаще всего низкая комплаентность может выражаться либо в полном отказе пациента от приема, либо в нарушении режима приема ЛП. Однако, как бы ни были очевидны, медицинские последствия низкой комплаентности, тем не менее, для ее строгой объективной оценки, необходимо обратиться к результатам клинических исследований.

В настоящее время опубликованы как результаты отдельных исследований, так и мета-анализы, посвященные изучению отдаленных исходов у пациентов с низким уровнем комплаентности приему АСК (таблица 1). Показано, что низкая приверженность профилактическому приему АСК у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), ассоциируется с повышением риска повторного возникновения ССО, включая ИМ, ИИ, госпитализации по поводу НС.

При наблюдении за 4149 пациентами, перенесшими ИМ, было установлено, что назначение и прием АСК после выписки из стационара значительно влияет на смертность [15]. Через 6 мес наблюдения риск смерти у больных, регулярно принимавших АСК, оказался достоверно ниже даже после поправки на демографические, клинические

факторы и учета сопутствующей терапии — отношение рисков (ОР) — 0,77; ДИ 0,61-0,98 [15]. В исследовании 2006г было установлено, что риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, приверженных приему АСК, значительно ниже, чем у пациентов с низкой комплаентностью (ОР — 0,58; 95 % ДИ 0,54-0,62) [13].

При опросе 1236 пациентов, госпитализированных в стационар с установленным диагнозом ОКС, выявлено, что 13,3 % пациентов с рецидивом коронарного события в течение ≥ 1 мес. не принимали АСК. Примечательно, что период от момента отмены приема АСК до развития рецидива ОКС составил в среднем $10 \pm 1,9$ дней [16].

Развитие ССО, в т.ч. фатального и нефатального ИМ у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), было изучено в проспективном когортном исследовании [17]. В исследовании были включены 2229 пациентов, перенесших ЧКВ (стентирование, шунтирование и др.) и длительно принимавших АСК. Уже после 9 мес. наблюдения у 58 пациентов были выявлены различные ССО, связанные с повышенным тромбообразованием — ИМ, тромбоз стента и др. При этом высокий риск развития ССО в значительной степени коррелировал с низкой комплаентностью приему АСК: у подавляющего большинства пациентов с ССО была зафиксирована приостановка или полная отмена приема АСК: ОР — 89,8; 95 % ДИ — 29,9-269,6 (p<0,001). Аналогичное исследование показало, что раннее, в течение первых 48 ч, назначение АСК для длительного приема пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ), позволяет на 48 % снизить риск развития ИМ, на 50 % — МИ. Риск фатальных ССО у пациентов, не соблюдавших по различным причинам предписанный режим приема АСК, был почти в 2 раза выше, чем у пациентов, принимавших АСК, — 4,0 % и 1,3 %, соответственно (p<0,001) [18].

Особый интерес представляет исследование израильских ученых, направленное на выяснение связи между комплаентностью длительному приему АСК и “резистентностью” к АСК. В этом исследовании пациенты, перенесшие ИМ, были разделены на три группы (гр.): “приверженные”, “неприверженные” (не выполняющие рекомендации врача) и “резистентные к АСК” (больные, у которых, несмотря на регулярный прием АСК, отсутствовало влияние препарата на тромбоциты) [19]. Установлено, что после 12 мес. наблюдения частота ССО — смерть, повторный ИМ, госпитализация по поводу ИС, в разных гр. отличалась. Частота ССО и госпитализаций у “неприверженных” больных оказалась весьма значительной — 42 % и 67 %, соответственно, в то же время, эти показатели у “резистентных” были значительно меньше — 11 % и 11 %, а в гр. “приверженных” пациентов — 6 % и 11 %, соответственно. Эти результаты свидетельствуют не только о большом значении регулярного приема АСК для реализации его профилактического эффекта, но и об относительности понятия “резистентность к АСК” и многообразии механизмов превентивного эффекта ЛП.

В 2010г опубликован дополнительный анализ хорошо известного исследования Physicians' Health Study, в котором оценивали возможные причины неэффективности профилактического приема АСК. Было продемонстрировано, что основной причиной является низкая комплаентность — пациенты, принявшие за год > 150 таблеток АСК, имели статистически значимое снижение риска ИМ в сравнении с плацебо — ОР — 0,55; 95 % ДИ 0,44-0,70 ($p \leq 0,0001$), а у пациентов, принявших за год < 150 таблеток АСК, риск ИМ не отличался от плацебо [20].

Особый интерес представляют результаты мета-анализов, объединяющих результаты нескольких исследований. В 2006г итальянскими учеными был опубликован мета-анализ, объединивший результаты 6 многоцентровых, проспективных, когортных исследований и данные наблюдения за 50279 пациентами, перенесшими эпизод ОКС или кардиохирургическое вмешательство, и длительно принимавшими АСК для профилактики ССО. Результаты исследования убедительно показали, что пациенты с низкой приверженностью длительному приему АСК имеют значительно более высокий риск развития ССО по сравнению с пациентами, следующими всем предписанным рекомендациям — ОР — 3,1; ДИ 95 % [1,75-5,61] ($p=0,0001$) [21].

Таким образом, вопрос высокой приверженности длительному профилактическому приему АСК — это в итоге вопрос достижения и сохранения эффективности АТП. Соответственно, выявление и изучение факторов, влияющих на комплаентность — дополнительная возможность повысить эффективность профилактического приема АСК. Вопрос о том, какие факторы лежат в основе низкой при-

верженности терапии АСК, широко обсуждается в литературе > 40 лет. Однако, несмотря на значительный объем проведенных к настоящему времени исследований, значительных достижений в данной области сделано не было. Одной из основных причин является отсутствие объективного метода измерения комплаентности, а, следовательно, единства в понимании этой проблемы.

Данные зарубежных исследований, посвященных изучению комплаентности пациентов с ССЗ рекомендованной терапии, свидетельствуют о существовании как минимум 3 гр. факторов, оказывающих влияние на приверженность пациентов предписанному лечению [22]. I гр. — социально-экономические факторы. Они обуславливают несоблюдение рекомендаций в силу неспособности пациентов обеспечить себя необходимыми ЛП. К этой гр. факторов относится безработица, ранний выход на пенсию, инвалидность, определяющие низкий уровень жизни, плохо развитую систему медицинского страхования и многое другое (рисунок 1). Исследования показали, что социально-экономические факторы в сочетании с низким уровнем грамотности пациентов с ССЗ способствуют значительному снижению приверженности длительной медикаментозной терапии [23].

II гр. факторов относится к эффективности коммуникативных связей в сфере врач — пациент. Наличие эффективной коммуникации является неотъемлемым условием соблюдения и выполнения пациентами предписанных врачом рекомендаций. Основные трудности, способствующие снижению эффективности сотрудничества между врачом и пациентом, а, следовательно, несоблюдению больными назначенного режима медикаментозной терапии, связаны с так называемыми коммуникативными барьерами: низкий уровень образования, безграмотность, языковые и культурные барьеры, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, депрессивные состояния, психические заболевания и др. [13].

III гр. факторов связана с мотивацией пациентов. Плохая информированность пациентов относительно их заболевания, недооценка тяжести болезни, а также непонимание пользы от получаемого лечения приводят к снижению мотивации, и в конечном итоге к нарушению регулярного приема ЛП, вплоть до полного отказа. Эта проблема часто усугубляется страхом побочных явлений (ПЯ) и токсичности ЛП. Пациенты с меньшей вероятностью используют препараты, длительный прием которых ассоциируется с частыми ПЯ, а также не коррелирует с выраженным и быстро развивающимся эффектом. В отличие от таких ЛП, как анальгетики, антибактериальные средства и др., АСК, как и многие другие кардиологические ЛП, применяется с превентивной целью, что не позволяет пациентам объективно оценить эффект вследствие отсутствия



Рис. 1 Причины низкой приверженности пациентов длительной фармакотерапии ССЗ [22].

быстрого изменения качества жизни (КЖ) [22].

Анализ возможных причин низкой приверженности приему “кардиологических” ЛП, в т.ч. АСК, показал, что такие факторы, как низкий уровень доходов, возраст, взаимоотношения пациента с врачом, объем сопутствующей терапии (количество принимаемых препаратов, в т.ч. “некардиологических”) оказывают существенное влияние на комплаентность. Установлено, что в целях повышения приверженности терапии для таких пациентов целесообразно проведение консультативных мероприятий, информирующих пациентов об успешности долгосрочной терапии препаратами АСК [12].

Учитывая сказанное выше, становится очевидно, что в связи с высокой распространенностью ССЗ и необходимостью широкого применения АСК как профилактического средства, выработка рекомендаций, направленных на повышение комплаентности пациентов к длительному приему АСК, является первоочередной задачей клинической фармакологии. В зарубежной литературе появляется все больше сведений, демонстрирующих важность информирования пациентов о деталях заболевания, его возможных осложнениях, об основных принципах и видах лечения в целях повышения приверженности терапии. Обсуждается необходимость рационализации подходов к назначению ЛП, включающих не только научно-доказательную обоснованность применения ЛП, но и убеждение пациентов в успешности проводимого лечения посредством информирования, регулярного напоминания о приеме ЛП, контроля за процессом лечения и соблюдением пациентами рекомендаций [24]. Данные меры, по мнению авторов, способствуют улучшению сотрудничества между врачом и пациентом, что в конечном итоге может способствовать повышению комплаентности долгосрочному лечению и, вследствие этого, улучшению исходов терапии.

В контексте обсуждения мер по улучшению комплаентности пациентов длительной фармакотерапии, целесообразно обратиться к результатам соответствующих исследований. В 2007-2008 гг. было выполнено исследование АСТ (Aspirin underutilization and compliance in Cardiovascular diseases Treatment), направленное на изучение практики назначения врачами АСК для профилактики ССО, а также выработку мер по улучшению комплаентности пациентов лечению. В исследовании приняли участие 7363 врачей из 18 стран Европы, Латинской Америки и Азии, в т.ч. Российской Федерации [25,26]. Результаты опроса показали, что большинство врачей согласны с современными научными представлениями о профилактической роли АСК у больных ССЗ. Длительная терапия АСК была рекомендована в среднем > 90 % пациентов. АСК не назначали в связи с непереносимостью и ожиданием нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Следует отметить, что в России длительный прием АСК был рекомендован в среднем 84 % больных, что несколько меньше, чем в других странах (к примеру, в Швейцарии — 93 %, в Германии — 92 %) [26]. Основной причиной отказа от назначения препарата было опасение НЛР (24 %).

Комплаентность пациентов лечению в целом была расценена как недостаточная [25,26]. В Европе полностью привержены профилактическому приему АСК были 63 % больных. В странах Латинской Америки и Азии хорошая приверженность лечению была отмечена лишь у 54 % и 55 % больных, соответственно. В России показатели приверженности были сопоставимы с европейскими (59 %) [25,26].

В ходе исследования врачам предлагалось оценить по 10-балльной шкале эффективность различных способов улучшения отношения пациентов с ССЗ к долгосрочному лечению препаратами АСК. По этому вопросу мнения врачей разных стран в значительной степени совпали. Наиболее эффективными (> 7 баллов) признаны использование материалов, демонстрирующих профилактическую эффективность длительного приема АСК и, в особенности, совместная договоренность врача и пациента по этому вопросу. Примечательно, что российские врачи сочли высокоэффективными (>7баллов) достаточно большое число мероприятий, направленных на повышение приверженности пациентов приему АСК. Среди прочих российские коллеги отдавали предпочтение мероприятиям по организации круглых столов совместно с другими врачами по обмену опытом о долгосрочной терапии препаратами АСК (72 %), использованию квалифицированной информации для врачей по убеждению “трудных пациентов”, которые не придерживаются долгосрочной терапии (73 %), а также отчетов научных исследований, доказывающих эффективность долгосрочной терапии АСК (74 %) [26].

Таким образом, очевидно, что успех длительного профилактического лечения АСК во многом определяется сотрудничеством между врачом и пациентом для формирования совместного решения по поводу долгосрочной терапии. Это означает, что требуемый уровень научных знаний современного врача должен быть достаточным не только для формирования собственного убеждения, но и для возможности предоставления необходимой информации пациентам. Только в этом случае врач способен грамотно назначить терапию и убедить пациентов в необходимости соблюдения рекомендаций.

Серьезной проблемой, препятствующей обеспечению соответствующей комплаентности длительному лечению, является опасения врачей и пациентов в связи с возможным развитием НЛР на АСК. По данным исследования АСТ ожидание НЛР АСК стало одной из основных причин отказа от назначения АСК $\geq 25\%$ [25,26]. Наиболее частой НЛР, связанной с приемом АСК, является гастротоксичность — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)-гастропатия. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др., при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25 % больных [27]. Частота развития более опасной формы НПВС-гастропатии — желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), при длительном приеме АСК составляет 2-3 % [28].

В недавно опубликованном, многоцентровом, обсервационном исследовании авторы изучали влияние частоты развития гастротоксических эффектов АСК на комплаентность длительному лечению у пациентов с ССЗ [29]. В исследовании приняли участие 340 пациентов. После 3 мес. наблюдения оказалось, что 18 % пациентов плохо соблюдали предписанный режим лечения, а в 13 % случаев прием АСК был полностью отменен. Анализ полученных данных показал, что низкая приверженность лечению АСК коррелировала с частотой развития НПВС-гастропатии. Риск отмены АСК был значительно выше у пациентов, отмечавших в течение нед возникновение, как минимум, 3 эпизодов желудочно-кишечной (ЖК) симптоматики в сравнении с пациентами, не предъявлявшими жалоб со стороны ЖКТ — ОР = 7,52; 95 % ДИ 2,57-22,04).

В связи с этим одним из возможных путей, направленных на повышение безопасности и переносимости, а, следовательно, комплаентности лечению АСК, рассматривается разработка желудочно-резистентных лекарственных форм АСК. Среди них наиболее рациональным представляется выбор, так называемых, кишечнорастворимых форм АСК (Аспирин®Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия), особенности технологии которых способствуют растворению и высвобождению АСК в щелочной среде 12-перстной кишки, снижая таким образом риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку

желудка. Многочисленные исследования безопасности и переносимости кишечнорастворимых форм АСК с использованием эндоскопии убедительно показали достоверное снижение риска развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, включая “большие” (ЖКК) и “малые” (изжога, диспепсия) НЛР, в результате приема АСК [30]. К сожалению, подобных исследований крайне мало, цель большинства опубликованных в настоящее время исследований — сравнение частоты развития “больших” проявлений НПВС-гастропатии (кровотечение, язва) у пациентов, принимающих различные лекарственные формы АСК. В связи с этим особенный интерес представляет исследование отечественных ученых, посвященное оценке переносимости, безопасности и влияния на показатели КЖ разных лекарственных форм АСК, поскольку эти факторы непосредственно влияют на комплаентность АСК [31]. В проспективном исследовании участвовали 120 пациентов, перенесших ИМ, которые были разделены на 4 сопоставимые по возрасту и полу гр. для приема Аспирин®Кардио 100 мг (Байер Шеринг Фарма, Германия), ТромбоАсса 100 мг — кишечнорастворимые лекарственные формы АСК, Кардиомагнил 75 мг (буферизованная лекарственная форма АСК) и АСК 125 мг. Через 12 мес. наблюдения частота развития диспепсических симптомов в гр. Аспирин®Кардио составила 6,6 %, в гр. ТромбоАсса — 19,9 %, в гр. Кардиомагнил — 16,6 %, в гр. АСК — 23,3 %.

По результатам эндоскопического исследования (ЭФГДС) наибольшая частота эрозивного поражения слизистой оболочки желудка через 12 месяцев лечения выявлялась в гр. ТромбоАсса и АСК — 13,3 % и 23,3 %, соответственно; в гр. Кардиомагнил эндоскопическая картина НПВП-гастропатии наблюдалась у 9,9 % пациентов. Использование Аспирин®Кардио 100 мг/сут. в течение 12 мес. по данным ЭФГДС сопровождалось наименьшей частотой развития НПВП-гастропатии — 3,3 % [31]. Таким образом, кишечнорастворимые формы АСК способствуют улучшению переносимости, изменению КЖ пациентов, которые являются критическими для соблюдения комплаентности длительному приему препарата и, в итоге, для достижения целей антиромбоцитарной терапии.

По данным зарубежной литературы на комплаентность пациентов существенное влияние может оказывать не только использование лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами, но также особенности упаковки ЛП, различные модификации которой обеспечивают простоту и удобство приема. Влияние упаковки на комплаентность пациентов было изучено в нескольких проспективных, контролируемых исследованиях.

В 1991г была опубликована работа, в которой сравнивали результаты наблюдения за 84 пожилыми пациентами, разделенными на две сопоставимые гр.

Пациенты первой гр. принимали препарат из обычного флакона, а пациенты второй гр. — из календарного блистера [32]. Уже на 10 день после выписки из стационара было установлено, что комплаентность пациентов в гр. с использованием календарного блистера значительно выше, чем в гр. с приемом препарата из обычного флакона — 68,8 % и 41,0 %, соответственно, через 3 мес. эти показатели составили 48,9 % и 23,1 %, соответственно. Также было показано, что только переход на использование календарных блистеров позволяет в короткие сроки значительно снизить индекс “некомплаентности” пациентов с 9,17 до 2,04 по сравнению с приемом препарата из флаконов [33]. Таким образом, еще одним подходом, позволяющим повысить комплаентность у пациентов, нуждающихся в длительном приеме АСК, является рациональный выбор упаковки ЛП. В связи с этим очень потенциальным представляется применение новой упаковки препарата Аспирин®Кардио с календарным блистером, появившемся с 2010 г. в России. Удобство применения и возможность постоянного самоконтроля помогает пациентам быть более комплаентными и как следствие обеспечивать себе более эффективное лечение.

Еще одним из перспективных направлений повышения комплаентности служит использование современных информационно-компьютерных технологий. Относительно недавно описан так называемый “фармакологический менеджмент” (measurement-guided medication management, MGMM). Этот подход можно определить как вмешательство, модифицирующее приверженное поведение посредством обеспечения обратной связи с приемом ЛП. Также разработана и применяется в клинических исследованиях технология, которая базируется на использовании электронных датчиков, которые позволяют регистрировать точную дату и время вскрытия флакона или блистера с последующей автогенерацией отчета о приеме препарата и предложением индивидуальных рекомендаций для запоминания о приеме ЛП в определенное время сут [34]. Однако сегодня отсутствуют доказательства улучшения клинических исходов вследствие применения программ MGMM, что связано с направленностью исследований в первую очередь на определение факторов, улучшающих комплаентность.

Перспективным может оказаться метод, связанный с использованием телефонных коммуникаций, благодаря услугам которых представляется

возможным осуществление мониторинга за процессом лечения и соблюдением пациентами рекомендаций. Применение услуги телефонных коротких текстовых сообщений — SMS (short message service), информирующих пациентов о приеме ЛП, дозе, кратности и других деталях, позволяет предупредить пропуск приема назначенного ЛП и, следовательно, улучшить комплаентность пациентов лечению [35]. Установлено, что приверженность терапии в гр. с применением технологии текстовых SMS сообщений была значительно выше, чем в контрольной гр. — 61,5 % и 49,8 %, соответственно. Систематический обзор 25 КИ (5 нерандомизированных и 20 РКИ) с участием 38060 пациентов [36] убедительно показал, что применение подходов мониторинга, менеджмента и образования, осуществляемых посредством телефонных коммуникаций (голосовых — voice mail) или текстовых — SMS) в сочетании со стандартными методами наблюдения и лечения позволяют значительно повысить комплаентность пациентов и, следовательно, качество и эффективность проводимой терапии.

Заключение

Применение АСК у пациентов с ССЗ, безусловно, является одним из самых эффективных подходов в профилактике ССО. В настоящее время у значительной части пациентов, отмечается недостаточно высокая комплаентность длительному профилактическому приему АСК (44-71 %), что наиболее часто выражается либо в полном отказе пациента от приема ЛП, либо в нарушении режима приема. В клинических исследованиях установлено, что низкая приверженность длительному приему АСК сопровождается снижением антитромбоцитарного эффекта препарата и повышением в 2-3 раза риска ССО, включая ИМ, ИИ и др.

Улучшить приверженность пациентов долгосрочному лечению АСК возможно за счет улучшения сотрудничества между врачом и пациентом, информирования и убеждения пациентов в необходимости соблюдения рекомендаций. Важное значение для повышения комплаентности может иметь использование кишечнорастворимых форм АСК, которые улучшают переносимость препарата. Перспективными являются подходы, основанные на использовании современных упаковок (календарные блистеры) и информационных технологий (телефонные коммуникации, MGMM).

Литература

1. Capewell S, O'Flaherty M, Ford ES, et al. Potential reductions in United States coronary heart disease mortality by treating more patients. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1703-9.
2. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва 2009.
3. Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 277-8.
4. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; 2: 495-7.

5. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 159-68.
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
7. Marston MV. Compliance with medical regimens: a review of the literature. *Nurs Res* 1970; 19: 312-23.
8. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 217-28.
9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO 2003.
10. Rojas-Fernandez CH, Kephart GC, Sketris IS, et al. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey. *Can J Cardiol* 1999; 15: 291-6.
11. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151: 185-91.
12. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028-36.
13. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 203-12.
14. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
15. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 292-8.
16. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *JACC* 2005; 45: 456-9.
17. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
18. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309-17.
19. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin. *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
20. Hennekens CH, Schneider WR, Hebert PR, et al. Hypothesis formulation from subgroup analyses: nonadherence or nonsteroidal anti-inflammatory drug use explains the lack of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction attributed to „aspirin resistance“. *Am Heart J* 2010; 159: 744-8.
21. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, 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: 2667-74.
22. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1455-8.
23. Oates DJ, Paasche-Orlow MK. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119: 1049-51.
24. Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD000011.
25. Zaninelli A, Hu DY, Kaufholz C, et al. Physicians' attitudes toward post-MI aspirin prophylaxis: findings from an online questionnaire in Asia-Pacific. *Postgrad Med* 2010; 122: 108-17.
26. Zaninelli A, Kaufholz C, Schwappach D. Physicians' attitudes toward post-MI aspirin prophylaxis: findings from an online questionnaire in Europe and Latin America. *Postgrad Med* 2009; 121: 44-53.
27. 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.
28. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219-26.
29. Pratt S, Thompson VJ, Elkin EP, et al. The impact of upper gastrointestinal symptoms on nonadherence to, and discontinuation of, low-dose acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular risk. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 281-8.
30. 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.
31. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А. и др. Антиагрегантная терапия больных с ишемической болезнью сердца. *Справ поликлин врача* 2009; 9: 26-30.
32. Ware GJ, Holford NH, Davison JG, et al. Unit dose calendar packaging and elderly patient compliance. *N Z Med J* 1991; 104: 495-7.
33. Wong BS, Norman DC. Evaluation of a novel medication aid, the calendar blister-pak, and its effect on drug compliance in a geriatric outpatient clinic. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 21-6.
34. Rosen MI, Rigsby MO, Salahi JT, et al. Electronic monitoring and counseling to improve medication adherence. *Behav Res Ther* 2004; 42: 409-22.
35. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1838-45.
36. Krishna S, Boren SA, Balas EA. Healthcare via cell phones: a systematic review. *Telemed J E Health* 2009; 15: 231-40.

Поступила 24/01-2011

Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования “TREAT TO GOAL”)

В.О. Константинов от коллектива исследователей*

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Potential and methods of target cholesterol level achievement in daily clinical practice: results of the Russian multi-centre observational study “TREAT TO GOAL”

V.O. Konstantinov, on behalf of the Study Work Group*

I.M. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia

Цель. Изучить возможные подходы к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперхолестеринемией (ГХС), получающих статины, но не достигающих целевых значений общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в рамках повседневной клинической практики.

Материал и методы. Проект “Treat To Goal” — наблюдательное исследование, в котором приняли участие 10 клинических центров в 6 городах РФ. В исследование были включены 712 пациентов с ИБС + ГХС (386 мужчин и 324 женщин, средний возраст 59 лет), получающих статины с целью вторичной профилактики, но не достигающих целевых значений ОХС и ХС ЛНП.

Результаты. Модификация гиполипидемической терапии с целью достижения целевых уровней ОХС осуществлялась следующим образом: у 42,4 % пациентов предпочтение было отдано новому статину; у 32,1 % — проводилось титрование дозы “старого” статина; у 25,5 % пациентов к терапии статинами был добавлен эзетимиб. Там, где проводилось титрование дозы статина, целевого уровня ОХС достигли лишь 33,5 % пациентов, при назначении нового статина — 37,4 %, а при добавлении эзетимиба — 50,4 %. Все три вида модификации терапии характеризовались хорошей переносимостью и безопасностью.

Заключение. Комбинированная гиполипидемическая терапия эзетимибом и статином представляет собой наиболее рациональный вариант лечения пациентов с ИБС + ГХС, у которых обычными средствами не удается добиться достижения целевых значений липидных показателей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, российское наблюдательное исследование по вторичной профилактике ишемической болезни сердца, целевые уровни липидных показателей крови, рациональная модификация гиполипидемической терапии, эзетимиб.

Aim. To study potential therapeutic approaches to the management of coronary heart disease (CHD) patients with hypercholesterolemia (HCH), who receive statins, but do not achieve target levels of total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) in daily clinical practice.

Material and methods. The research project “Treat To Goal” is an observational study, involving 10 clinical centres in 6 Russian cities. In total, the study included 712 patients with CHD and HCH (386 men and 324 women; mean age 59 years), who received statins as secondary prevention measure, but did not achieve target levels of TCH and LDL-CH.

Results. In order to achieve target TCH levels, the lipid-lowering therapy was modified as follows: 42,4 % patients were administered a new statin; in 32,1 %, the “old” statin dose was titrated; in 25,5 %, statin therapy was combined with ezetimibe. The target TCH levels were achieved, respectively, in 33,5 %, 37,4 %, and 50,4 % of the patients. All three types of therapy modification were well tolerated and safe.

©Константинов В.О., 2011
E-mail: atherosclerosis@mail.ru
Тел./факс: (812) 447 7569
Тел. моб. +7 921 948 7231

[Константинов В.О. — профессор кафедры госпитальной терапии ГОУВПО СПбГМА им. И.И.Мечникова, руководитель Центра профилактики и лечения атеросклероза].

Conclusion. Combined lipid-lowering therapy with ezetimibe and statins is the optimal treatment option for Russian patients with CHD and HCH, who otherwise cannot achieve the target levels of blood lipids.

Key words: Coronary heart disease, dyslipidemia, Russian observational study on secondary prevention of coronary heart disease, target levels of blood lipids, rational modification of lipid-lowering therapy, ezetimibe.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются главной причиной смертности и инвалидизации населения. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), смертность от ССЗ в мире составляет 30 %, в то время как суммарная смертность от рака, респираторных заболеваний и сахарного диабета — 27 % [1]. Следует особо подчеркнуть, что ~ 80 % сердечно-сосудистых смертей приходится на страны с низкими и средними доходами населения [1], к числу которых относится Россия.

Нет сомнений, что коррекция дислипидемии (ДЛП) — ключевое звено в мультифакториальном подходе к профилактике ССЗ. Что касается инструмента, используемого в борьбе с ДЛП, то здесь бесспорным фаворитом выступают ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины). Последний мета-анализ 26 рандомизированных исследований с использованием статинов с участием 170 тыс. пациентов, показывает, что снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л в течение 5 лет приводит к уменьшению частоты “больших” сердечно-сосудистых событий (ССС) в среднем на 21 % ($p < 0,0001$) [2]. Одновременно не следует забывать, что применение статинов может вызывать побочные эффекты (ПЭ), включая миопатию, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение печеночных трансаминаз, бессонницу, головную боль, парестезии и аллергические реакции [3]. Что касается риска рабдомиолиза — самого грозного осложнения статиновой терапии, то он колеблется от 0,44 на 10 тыс. пролеченных пациентов для симвастатина, аторвастатина и правастатина до 5,34 на 10 тыс. — для церивастатина, в настоящее время снятого с производства [4].

Несмотря на высокую гиполипидемическую эффективность статинов, многие больные ишемической болезнью сердца (ИБС), а также лица с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) не достигают целевых уровней ХС ЛНП, рекомендуемых EAS (Европейским Обществом Атеросклероза) [5], NCEP (Национальной Образовательной Программой по Холестерину), США [6] и ВНОК (Всероссийским Научным Обществом Кардиологов) [7]. В одном из исследований половина пациентов, получавших начальную дозу статина, не достигала целевого уровня ХС ЛНП [8]. Интересно, что даже после модификации терапии (титрования дозы, использования других гиполипидемических средств) в течение 6 мес., у 86 % этих лиц целевой уровень ХС ЛНП так и не был достигнут. В другом исследовании, проводившемся в условиях обычной клинической практики, в течение года от начала терапии статинами 34,7 % пациентов не достигли целевых уровней общего ХС (ОХС), а 27,4 % — ХС ЛНП [9].

Целью настоящего исследования было изучить возможные терапевтические подходы к лечению пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией (ГХС), получающих ста-

тины, но не достигающих целевых значений ОХС и ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями ВНОК) в рамках обычной клинической практики.

Вторичной целью исследования было определить эффективность и безопасность разных вариантов гиполипидемической терапии: титрования дозы, перехода на другой статин, добавления эзетимиба (Эзетрол®, МЕРК ШАРП и ДОУМ, Швейцария) в популяции российских больных ИБС и ГХС при неэффективности начальной терапии статинами.

Материал и методы

Проект Treat To Goal (TTG) (Стремись к достижению цели) — наблюдательное исследование по изучению эффекта гиполипидемической терапии в популяции пациентов с ИБС и ГХС, уже получающих статины с целью вторичной профилактики заболевания. В ходе работы было предусмотрено два визита к врачу. На визите 1 на основании данных обследования пациента врач должен был выбрать наиболее подходящий вариант модификации гиполипидемической терапии. При этом модификацию рекомендовали проводить одним из перечисленных ниже способов:

- титровать дозу статина,
- перейти на другой статин,
- добавить эзетимиб.

На визите 2 (мес 2) для оценки эффективности и переносимости гиполипидемической терапии проводили повторное обследование пациентов, включая определение уровней ОХС, ХС ЛНП, аспартаттрансферазы, аланинтрансферазы, креатинфосфокиназы (АСТ, АЛТ, КФК) в сыворотке крови (все биохимические исследования проводились в локальных лабораториях). Длительность наблюдения каждого пациента составила не < 42 сут. Следует подчеркнуть, что исследование являлось наблюдательным и не предусматривало какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в т.ч. применения изучаемой терапии или специальных методов диагностики. В настоящий проект включали только тех пациентов, которые согласились на участие в нем и подписали форму информированного согласия.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18-75 лет;
- Установленный диагноз ИБС;
- Предшествующее (по крайней мере, в течение 1 мес. до включения в настоящее исследование) лечение статином;
- Уровни ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови на фоне терапии статином выше рекомендованных целевых значений: ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л; ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л;
- Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерием исключения служили противопоказания к применению статинов и эзетимиба в соответствии с действующими в РФ инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных средств.

Таблица 1

Значения ОХС и ХС ЛНП в начале исследования (1) и на момент его окончания (2)

Показатель	n	Среднее	Ст. откл.	Мин.	Макс.	25 процентиль	Медиана	75 процентиль
ОХС (1)	557	6,36	1,19	3,9	14,7	5,5	6,2	6,99
ХС ЛНП (1)	557	4,17	1,04	1,38	9,57	3,41	4,02	4,69
ОХС (2)	555	4,86	1,06	2,5	9,39	4,18	4,8	5,47
ХС ЛНП (2)	556	2,91	0,92	0,9	7,02	2,33	2,75	3,4

Всего в исследование предполагалось включить 750 пациентов с установленным диагнозом ИБС + ГХС. Учитывая его наблюдательный характер, а также то, что работа не предполагала оценку специфической гипотезы, статистический расчет необходимого объема выборки не проводился. Предполагаемое число пациентов было рассчитано на основе возможностей каждого врача-исследователя в условиях реальной клинической практики (в частности, с учетом необходимости покупки лекарственных препаратов за счет средств пациента), а также необходимости получения данных по безопасности проводимой терапии. В итоге в исследование были включены 712 пациентов.

Статистическому анализу были подвергнуты все доступные данные. Для оценки качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели (% от числа наблюдений). Количественные переменные характеризовались средними величинами, стандартными отклонениями, медианами и диапазонами значений. Статистическое сравнение изменений количественных показателей эффективности и безопасности относительно исходных параметров проводилось с помощью параметрических методов. Если отличия от нормального распределения оказывались статистически значимыми, применяли непараметрический подход. Статистическое сравнение изменений количественных показателей во времени в ходе терапии выполняли с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия знаковых рангов Уилкоксона. Статистическая значимость изменений во времени качественных показателей проверялась с помощью критерия Мак-Намара для дихотомических переменных и теста маргинальной гомогенности для качественных показателей с числом градаций > 2. Статистическое сравнение средних изменений для количественных непрерывных переменных эффективности между тремя параллельными терапевтическими группами (гр.) проводили методом анализа вариаций ANOVA. Если при этом нулевую гипотезу о равенстве всех средних изменений в терапевтических гр. удавалось отвергнуть ($p < 0,05$), последующие сравнения между гр. проводились с помощью теста

Геймса-Ховелла (Games-Howell). Этот тест был выбран для post hoc сравнений, поскольку в ходе анализа была отвергнута нулевая гипотеза об однородности дисперсий в сравниваемых терапевтических гр. ($p < 0,05$). Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливается на уровне 5 %.

Результаты и обсуждение

В исследовании ТТГ приняли участие 10 клинических центров в 6 городах Российской Федерации (Москве, Санкт-Петербурге, Сургуте, Ханты-Мансийске, Екатеринбурге и Ярославле). Среди 712 включенных в исследование пациентов 386 мужчин (54,2 %) и 324 женщины (45,5 %) со средним возрастом 59 лет, варьируя от 27 до 77 лет. На момент включения чуть более половины (52 %) обследуемых работали, при этом 48,4 % из числа работающих были служащими или специалистами; 20,8 % пациентов — пенсионерами.

Средняя длительность ИБС по данным опроса составила 63,7 мес. (> 5 лет), варьируя от 1 года до 35 лет. При этом 36,8 % пациентов перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), 18,4 % — операции реваскуляризации. Анамнез ГХС оказался немного более коротким — 52,67 мес. (4,3 года). Более половины (52,7 %) обследованных имели другие манифестации атеросклероза, из них наиболее частой было поражение мозговых артерий (47,2 %); у 13,6 % обследованных — атеросклероз артерий нижних конечностей. При этом мозговой инсульт (МИ) перенесли 7,5 %; у такого же числа обследованных в анамнезе были транзиторные ишемические атаки (ТИА). Значительно реже (1 %) встречались такие осложнения атеросклероза как поражение аорты и аортального клапана. Интересным наблюдением было то, что почти у половины (46,8 %) обследованных имел место отягощенный по ранней ИБС (< 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин) семейный анамнез.

Исходя из критериев включения в исследование, все пациенты лечились статинами, но не достигли целевых значений ОХС (< 4,5 ммоль/л) и/или ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л). При этом спектр используемых статинов был следующим. Как и следовало ожидать, самым «популярным» из этой гр. препаратов оказался симвастатин, который на момент включения в исследование принимали 61,9 % обследованных. Значительно реже использовали аторвастатин (21,5 %) и розувастатин (12,6 %). Что касается ловастатина и флувастатина, то частота приема этих препаратов не превышала 2 %, а правастатин принимал 1 больной (0,2 %). Следует отметить, что если средние дозировки аторвастатина и розувастатина в начале исследования были минимальными (10 мг/сут.), то начальная доза симвастатина составила 20 мг/сут. Длительность терапии статинами колебалась от 0,25 мес. до 168 мес. (в среднем 15,9 мес.). Важно, что, по мнению исследователей, подавляющее большинство (98,7 %) пациентов лечение статинами переносили хорошо и только у одного

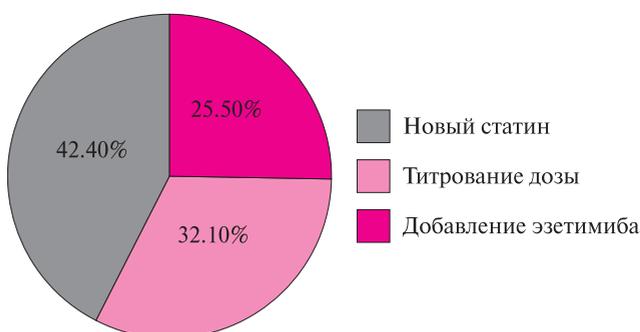


Рис. 1 Распределение пациентов в зависимости от терапевтических подходов к достижению целевых уровней ОХС.

Таблица 2

Липидные показатели крови в гр. различных терапевтических вмешательствах с целью достижения целевых уровней в начале (1) и в конце (2) исследования

Группа	Показатель	ОХС (1)	ХС ЛНП (1)	ОХС (2)	ХС ЛНП (2)
Титрация	Среднее	6,25	4,17	4,96	2,99
	Ст. откл.	0,99	0,95	1,08	0,87
	N	179	179	179	179
Новый статин	Среднее	6,34	4,17	4,85	2,93
	Ст. откл.	1,11	1,01	1,05	0,95
	N	236	236	235	235
Эзетимиб	Среднее	6,52	4,18	4,76	2,79
	Ст. откл.	1,50	1,21	1,04	0,92
	N	142	142	141	142
Вся группа	Среднее	4,36	4,17	4,86	2,91
	Ст. откл.	1,19	1,04	1,06	0,92
	N	557	557	555	556

пациента (0,2 %) переносимость этих препаратов оказалась неудовлетворительной.

Представляли интерес сведения о соблюдении пациентами гиполипидемической диеты. Оказалось, что только 14,6 % обследованных на момент включения придерживались диеты с пониженным содержанием животных жиров и ХС. В то же время 58,8 % пациентов делали это не регулярно, а 26,6 % и вовсе не соблюдали диету. Интересно, что к концу исследования 35,6 % пациентов стали соблюдать диету регулярно; еще 57,8 % — периодически и только 6,7 % обследованных так и не изменили свои привычки питания. Примерно такая же картина обнаружена в отношении физической активности (ФА). К людям с ФА отнесли себя 8,9 % обследованных, а 55,1 % считали, что ведут сидячий образ жизни.

У большинства пациентов (64,6 %), принявших участие в исследовании, были найдены те или иные сопутствующие заболевания. Самой частой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) в ~ 90 % случаев. Сахарный диабет (СД) был зарегистрирован у 18,3 % пациентов. ~ 40 % пациентов имели ту или иную степень ожирения (Ож); среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило на момент включения 29,18 кг/м². К концу исследования значение ИМТ несколько снизилось и составило 28,96 кг/м², при этом различия между визитами оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Была проанализирована частота некоторых факторов риска (ФР) ИБС среди включенных в исследование. Оказалось, что регулярно курят 23,8 % обследованных, еще у 24,1 % фактор курения имел место в анамнезе и 52,2 % никогда не курили. Почти половина пациентов (48,5 %) по данным опроса не употребляла алкоголь совсем, 36,5 % употребляли алкоголь в умеренных количествах (< 2-х стандартных доз алкоголя в сут.) и лишь 3 % пациентов считали, что злоупотребляют алкоголем (\geq 5 стандартных доз алкоголя в сут.). Этим данным, по всей видимости, трудно доверять, т. к. в конце исследования 60,3 % пациентов сообщили, что не употребляют алкоголь совсем, 29,7 % отнесли себя к употребляющим алкоголь умеренно и лишь 1 % к злоупотребляющим алкоголем.

Анализ получаемой пациентами сопутствующей терапии показал следующее: 19,5 % принимали аспирин, 4,1 % — клопидогрел. Самыми популярными β -адреноблокаторами (β -АБ) оказались биспролол (8,2 %) и метопролол (8,4 %); 1,4 % назначали небиволол.

Амлодипин в монотерапии получали 4,3 % обследованных. Наиболее популярным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) оказался эналаприл (5,4 %), 1,7 % пациентов использовали его вместе с гипотиазидом; далее следовал периндоприл (4,1 %) и его комбинация с индапамидом (1,9 %). Что касается блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), то частота их приема в обследуемой популяции не превышала 1 %.

Эффективность исследуемой гиполипидемической терапии оценивали у 557 пациентов (таблица 1), 155 больных были исключены из анализа по тем или иным причинам. К ним, в частности, относились такие нарушения протокола как "двойная модификация" терапии, т. е. одновременное назначение нового статина и добавление эзетимиба, или увеличение дозы статина в сочетании с добавлением эзетимиба ($n=95$); самостоятельная отмена пациентами гиполипидемической терапии ($n=26$); отсутствие модификации гиполипидемической терапии на визите 1 ($n=14$), отсутствие исходной терапии статинами ($n=10$), другие причины ($n=10$). На момент включения в исследование средний уровень ОХС составил 6,36 ммоль/л (3,9-14,7 ммоль/л), в то время как к концу исследования он снизился примерно в 1,3 раза — до 4,86 ммоль/л (2,5-9,39 ммоль/л).

Среднее содержание ХС ЛНП на момент включения в исследование составляло 4,17 ммоль/л (1,38-9,57 ммоль/л), к моменту его окончания он снизился в 1,7 раза — до 2,91 ммоль/л (0,9-7,02 ммоль/л). При этом различия между уровнями ОХС и ХС ЛНП на визитах 1 и 2 были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что целевые уровни ОХС и ХС ЛНП были достигнуты к концу исследования у 39,5 % и 33,6 % пациентов, соответственно, что значительно ниже, чем в аналогичных зарубежных исследованиях [8,9], но соответствует данным, полученным ранее на российской популяции [10].

Распределение обследованных в зависимости от вида терапевтического подхода к достижению целевых уровней ОХС и ХС ЛНП представлено на рисунке 1. Наибольшее число пациентов (236 или 42,4 % от общего числа) оказалось в гр., где предпочтение было отдано новому статину; у 179 больных (32,1 %) проводили титрование (в сторону увеличения) дозы "старого" статина; у 142 пациентов (25,5 %) к терапии статином был добавлен эзетимиб. Следует обратить внимание на некоторые различия в предшествовавшей гиполипидемической терапии у больных

с разными видами терапевтических подходов. Так, в “гр. титрования дозы” наибольшее число больных (62,6 %) исходно получали симвастатин либо аторвастатин (21,2 %). Похожая картина в гр., переведенной на терапию новым статином, где симвастатин получали 74,2 %, а аторвастатин — 17,4 % пациентов. В то же время, в “гр. эзетимиба” 29,6 % пациентов в качестве предшествующей гиполипидемической терапии получали розувастатин. Как и следовало ожидать, в большинстве случаев назначенный ранее статин заменяли на более эффективный (аторвастатин — на розувастатин в 63,4 % случаев). Лишь в 29,3 % случаев аторвастатин заменили симвастатином, а еще в 7,3 % случаев — флувастатином. Флувастатин наиболее часто меняли на аторвастатин (44,4 %) и симвастатин (44,4 %); ловастатин — на аторвастатин (55,6 %) и симвастатин (33,3 %); симвастатин — на аторвастатин (57,7 %) и розувастатин (40,6 %). В гр., где к предшествовавшей терапии статином добавляли эзетимиб, 40,8 % пациентов исходно получали симвастатин, 29,6 % — розувастатин и 28,9 % — аторвастатин. Все больные из этой гр. в ходе исследования продолжали принимать тот же статин в сочетании с эзетимибом в дозе 10 мг/сут.

В таблице 2 представлена динамика показателей липидного спектра крови в зависимости от терапевтического подхода к достижению целевых уровней. Видно, что средние значения ОХС в “гр. титрования” составили 6,25 ммоль/л (4,6-9,2 ммоль/л), в “гр. назначения нового статина” — 6,34 ммоль/л (3,9-11,3 ммоль/л), в “гр. эзетимиба” — 6,52 ммоль/л (3,9-14,7 ммоль/л). К концу исследования средний уровень ОХС в “гр. титрования” снизился до 4,96 ммоль/л (2,5-8,3 ммоль/л), в “гр. назначения нового статина” — до 4,85 ммоль/л (2,5-8,5 ммоль/л), в “гр. эзетимиба” — до 4,76 ммоль/л (3,0-9,39 ммоль/л). Схожая картина наблюдалась в динамике уровней ХС ЛНП. В “гр. титрования” средний уровень ХС ЛНП на момент включения составил 4,17 ммоль/л, в конце — 2,99 ммоль/л. В “гр. назначения нового статина” средний уровень ХС ЛНП составил исходно 4,17 ммоль/л, а к концу исследования — 2,93 ммоль/л. В “гр. эзетимиба” на момент включения в исследования средний уровень ХС ЛНП составлял 4,18 ммоль/л, а к визиту 2 — 2,79 ммоль/л. Таким образом, содержание ОХС снизилось в гр., где было применено титрование дозы статина — на 20 %, в гр., где использовали новый статин, — на 22,8 % и в гр., где к лечению был добавлен эзетимиб, — на 25,76 %. Значения ХС ЛНП снизились в перечисленных выше гр. на 26,82 %, 28,55 % и 32,1 %, соответственно.

Следует особо подчеркнуть, что там, где проводилось титрование дозы статина, целевого уровня ОХС достигли только 33,5 % пациентов, а целевого уровня ХС ЛНП — 26,3 %. Несколько больший успех сопутствовал тактике назначения нового статина — 37,4 % и 34,0 %, соответственно. В противоположность этому, в гр., где к лечению статином был добавлен эзетимиб, 50,4 % пациентов достигли целевого значения ОХС (для ХС ЛНП — 42,3 %), что оказалось значимо выше, по сравнению с гр., где использовали другие терапевтические подходы ($p < 0,007$). Иными словами, наилучший терапевтический эффект был достигнут у тех пациентов, у которых к терапии статинами был добавлен эзетимиб.

Важно, что во всех трех терапевтических гр. различие между изучаемыми липидными показателями в начале и конце исследования также оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ANOVA свидетельствуют о статистически значимых различиях по изменениям ОХС и ХС ЛНП в ходе исследования между “гр. титрования” и “гр. эзетимиба” ($p = 0,001$ — для ОХС, $p = 0,023$ — для ХС ЛНП). При этом существенные различия между “гр. титрования” и “назначения нового статина” отсутствовали. Это еще раз свидетельствует о более высокой эффективности комбинированной терапии статином и эзетимибом, по сравнению с другой тактикой лечения больных ИБС и ГХС.

Одной из задач исследования было определить безопасность и переносимость примененных терапевтических подходов с целью достижения липидных показателей крови. В ходе исследования у 57 (8,0 %) больных были зарегистрированы те или иные нежелательные явления (НЯ). Следует отметить, что наиболее частым НЯ у включенных в исследование была респираторная вирусная инфекция (21,7 %); второй по частоте была диарея (11,6 %), затем следовал гастрит (7,2 %), вздутие живота (5,8 %), боль в животе (5,8 %) и повышение уровня КФК (4,3 %). В исследовании зарегистрировано 6 серьезных НЯ (8,7 % от общего числа НЯ). К их числу отнесены сердечная астма, хроническая сердечная недостаточность, гипотензия, обострение ИБС, шунтирование коронарных артерий и желудочное кровотечение. Ввиду небольшого количества серьезных НЯ существенных различий в частоте их возникновения между гр. с разными терапевтическими подходами не зарегистрировано. Подавляющее большинство НЯ были легкой (40 из 69) и средней степени тяжести (23 из 69) и лишь 6 НЯ относились к серьезным и были расценены как тяжелые. В большинстве случаев врачи-исследователи считали, что НЯ не связаны с приемом лекарственных препаратов (40 из 69). В оставшихся 29 случаях связь между возникновением НЯ и приемом того или иного лекарственного средства предполагали. Например, боли в животе, повышение уровня КФК, диарея, вздутие живота во всех случаях были расценены, как связанные с приемом препарата. Следует отметить, что практически во всех случаях, когда была указана связь НЯ с каким-либо препаратом, врачи расценили ее как возможную (13 из 29) или вероятную (14 из 29). Подавляющее большинство НЯ, возникших в ходе исследования, были достаточно кратковременными и к моменту визита 2 уже завершились. При этом средняя продолжительность НЯ в целом по гр. составила 10,1 сут., варьируя от нескольких ч до 30 сут. В подавляющем большинстве случаев исходом НЯ явилось полное выздоровление (42 случая) или улучшение состояния (15 случаев), однако был зарегистрирован и 1 случай смерти, причиной которой явилась острая сердечная недостаточность.

На момент включения в исследование уровень АЛТ был выше нормы у 16,3 % больных, в то время как к концу исследования — у 20,3 %. У 30 больных с исходно повышенной АЛТ этот показатель нормализовался к концу исследования. Уровень АСТ на момент включения был выше нормы у 18,7 % больных, к концу исследования — у 27,9 %. В случаях исходно повышенного уровня АСТ этот показатель нормализовался к концу исследования у 30 больных и остался повышенным у 103 больных. На момент включения в исследование уровень КФК был выше нормы у 5,4 % обследованных, в конце — в 9,9 % случаев. При этом у большинства ($n = 570$) уровень КФК остался нормальным и к концу исследования. Следует

подчеркнуть, что у подавляющего большинства обследованных, у которых на визите 2 регистрировалось повышение активности трансаминаз, фактически оно не превышало принятых на сегодняшний день критериев безопасности. Примененные в ходе исследования терапевтические подходы в большинстве случаев (97,5 %) характеризовались отличной и хорошей переносимостью.

Результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования показали возможность разных терапевтических подходов к достижению целевых значений липидных показателей крови у пациентов с ИБС + ГХС. У 42,4 % пациентов с этой целью дозу принимаемого статина увеличили, 32,1 % больных перевели на прием нового, более эффективного статина и у 25,5 % обследуемых к уже принимаемому статину добавили эзетимиб. Необходимо отметить, что все три варианта модификации гиполипидемической терапии способствовали

значимому снижению уровней ОХС и ХС ЛНП, а также достижению целевых значений этих липидных показателей у значительной части больных. Однако наиболее выраженный эффект по снижению ОХС и ХС ЛНП и достижению целевых значений этих липидных показателей имел место в гр., где к предшествующему лечению статином был добавлен эзетимиб. Целевой уровень ОХС был достигнут в этой гр. более чем у половины пациентов. Именно комбинированная гиполипидемическая терапия эзетимибом + статином представляет собой наиболее рациональный вариант лечения российских пациентов с ИБС + ГХС, у которых обычными средствами не удается добиться достижения целевых уровней липидных показателей крови. Примененная в ходе исследования гиполипидемическая терапия у подавляющего большинства пациентов (97,5 %) характеризовалась отличной и хорошей переносимостью.

Литература

1. Cardiovascular diseases, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/; 2009
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
3. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 57th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, <http://www.bnf.org.uk/bnf/bnf/current/33422.htm>; 2009 [accessed 30.06.09].
4. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
6. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Диагностика и коррекция дислипидемий с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2007.
8. Foley KA, Simpson Jr RJ, Crouse III JR, et al. Effectiveness of statin titration on low density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003; 92: 79-81.
9. Phatak H, Wentworth C, Sazonov V, et al. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225-33.
10. Деев А.Д., Кухарчук В.В., Рожкова Т.А. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 6: 324-8.

Поступила 17/01-2011

*Коллектив исследователей: Свистова Е.В., Дорошенко Г.С., Поспешная Н.В., Мазуркевич С.Ю., Литвинова Г.В., Штодина Е.А., Матькина С.А., Кирсанова И.М. (поликлиника УДП РФ № 4, Москва), Демичева О. Ю. (ГКБ № 11, Москва), Барабанова Н.Г., Павлова Я.Р. (СПбГМА им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург), Рункова О.М., Сафонова Т.Ю. (ГУЗ СОКЦ "Кардиология", Екатеринбург), Майорова Т.А., Марочкина М.М. (ОКБ, Ханты-Мансийск), Григорук С.Д., Старовойтова Е.А. (СОКБ, Сургут), Чуганова А.К. (ГКБ № 79, Москва), Евдокимова А.Г. (ГКБ № 52, Москва), Барац Е.С. (ЦГБ № 7, Екатеринбург), Назарова А.В. (МУЗ КБ СМП им. Н.В.Соловьева, центр профилактики остеопороза, Ярославль)

Роль оксида азота в улучшении функции эндотелия и сердечно-сосудистого здоровья: фокус на небиволол*

G.L. Bakris¹, J.N. Basile², T.D. Giles³, A.A. Taylor⁴

¹Hypertensive Diseases Unit, Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, USA;

²Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina, Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, USA; ³Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, USA; ⁴Departments of Medicine, Pharmacology, and Molecular Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

The role of nitric oxide in improving endothelial function and cardiovascular health: focus on nebivolol*

G.L. Bakris¹, J.N. Basile², T.D. Giles³, A.A. Taylor⁴

¹Hypertensive Diseases Unit, Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, USA;

²Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina, Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, USA; ³Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, USA; ⁴Departments of Medicine, Pharmacology, and Molecular Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Согласно современным клиническим рекомендациям, β -адреноблокаторы (β -АБ) показаны для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в особенности, с выраженной сердечно-сосудистой патологией и высоким сердечно-сосудистым риском. Определенную настороженность вызывают данные о связи терапии традиционными β -АБ с неблагоприятными клиническими исходами, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП). Прием традиционных β -АБ может ассоциироваться с ухудшением качества жизни, а также липидного и углеводного обменов. β -АБ представляют собой разнородную группу АГП, включающую неселективные препараты, кардиоселективные препараты без вазодилатирующих свойств, а также вазодилатирующие препараты, сочетающие неселективность в отношении β -рецепторов с α -блокирующим действием, либо кардиоселективность с отсутствием α -блокады. В обзоре обсуждаются фармакологические и гемодинамические различия между традиционными β -АБ без вазодилатирующей активности и вазодилатирующими β -АБ, с фокусом на небиволол — кардиоселективный β -АБ с вазодилатирующими свойствами. Данные различия могут иметь важное клиническое значение, в частности, при лечении осложненной АГ (например, у пациентов с сахарным диабетом, кардиометаболическим синдромом, пожилых больных и пациентов афроамериканского происхождения). Таким образом, при выборе того или иного β -АБ следует учитывать механизм его действия.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, функция эндотелия, гипертензия, небиволол, оксид азота, β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами.

Although β -blockers have been endorsed by guidelines committees for the treatment of patients with hypertension, particularly those with significant CVD and high CVD risk, there are concerns about conventional β -blockers related to poorer clinical outcomes compared with other classes of antihypertensive agents, as well as deleterious effects on quality of life and lipid and carbohydrate metabolism. β -blockers comprise a heterogeneous group of antihypertensive agents, including nonselective agents, cardioselective, nonvasodilating agents, and vasodilating agents that either combine β -nonselectivity with β -blockade or possess cardioselectivity without β -blockade. The pharmacologic, mechanistic, and hemodynamic differences between conventional, nonvasodilating β -blockers and vasodilating β -blockers are discussed in this review, with a focus on the cardioselective vasodilating β -blocker nebivolol. These differences may have important clinical implications, particularly in the treatment of complicated hypertension, such as that associated with patients with diabetes or cardiometabolic syndrome, elderly patients, and African American patients, suggesting that mechanism of action may be an important consideration when choosing a β -blocker.

Key words: β -blockers, endothelial function, hypertension, nebivolol, nitric oxide, vasodilating β -blockers.

[*Адаптированный перевод из журнала The American Journal of Medicine (2010) 123, S2-S8].

Согласно современным клиническим рекомендациям, β -адреноблокаторы (β -АБ) показаны для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в особенности, с выраженной сердечно-сосудистой патологией, например, с ранее перенесенным инфарктом миокарда, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом (СД) и пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1]. Определенную настороженность вызывает информация о связи терапии традиционными β -АБ с неблагоприятными клиническими исходами, по сравнению с лечением другими классами антигипертензивных препаратов (АГП). Прием традиционных β -АБ может ассоциироваться с ухудшением качества жизни (КЖ), а также липидного и углеводного обменов [2-5].

Следует отметить, что β -АБ представляют собой разнородную группу (гр.) АГП, включающую неселективные препараты (пропранолол), кардиоселективные препараты второго поколения без вазодилатирующих свойств (атенолол и метопролол), а также вазодилатирующие препараты, сочетающие неселективность в отношении β -адренорецепторов (β -АР) с α -блокирующим действием (карведилол и лабеталол), либо высокую селективность в отношении β -АР сердца с отсутствием α -блокады (небиволол) [5]. Фармакологические и гемодинамические различия между традиционными β -АБ без вазодилатирующей активности и вазодилатирующими β -АБ могут иметь важное клиническое значение, в частности при лечении осложненной АГ, например, у пациентов с СД, кардиометаболическим синдромом (КМС), пожилых больных и пациентов афроамериканского происхождения. Наиболее важный из этих плейотропных эффектов может быть связан с воздействием на эндотелиальную дисфункцию (ЭД), которая, по всей вероятности, выступает в качестве ведущего патофизиологического нарушения состояния сосудов при АГ.

ЭД и факторы ССР: гемодинамические и клинические параллели

Известно, что основные факторы риска (ФР) атеросклероза, в т.ч. АГ, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и СД, связаны с нарушением эндотелиальной вазодилатации, опосредованной оксидом азота (nitric oxide, NO) [6-9]. Ранее считалось, что в основе атерогенеза лежит обострение провоспалительных процессов под действием ФР. В частности предполагали, что АГ и ДЛП усиливают образование пероксида водорода и свободных радикалов плазмы, что приводит к уменьшению эндотелиального синтеза NO [10]. Напротив, согласно современной комплексной концепции ЭД, последняя рассматривается в качестве универсального основного дефекта, предшествующего развитию других ФР [11]. Эта гипотеза может объяснить высокую частоту сочетания данных ФР в западных популяциях [12], а также повышение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с множественными ФР [12,13].

Играя ключевую роль в контроле артериального давления (АД), эндотелий поддерживает сосудистый тонус за счет высвобождения вазоактивных веществ, которые действуют на гладкие мышечные клетки (ГМК) сосудов [14]. Одним из наиболее важных вазоактивных веществ является NO — свободный радикал с хорошо известными благоприятными сосудистыми эффектами, такими как усиление вазодилатации и подавление пролиферации ГМК сосудов, адгезии лейкоцитов и агрегации тромбоцитов [6]. “Золотым стандартом” для изучения различий

этих эффектов у лиц с нормальным АД и АГ является исследование кровотока сосудов предплечья у человека с применением ацетилхолина — эндотелий-зависимого вазодилататора (ЭЗВД), стимулирующего высвобождение NO, и нитропрусида (эндотелий-независимого вазодилататора (ЭНЗВ), непосредственно стимулирующего синтез NO). По сравнению с нормотензивными лицами (n=15): 10 мужчин, 5 женщин; средний возраст 52 года, пациенты с ранее контролируемой АГ и отсутствием антигипертензивной терапии (АГТ) в настоящее время (n=15): 11 мужчин, 4 женщины; средний возраст 54 года, отличались достоверно сниженным ответом ($p < 0,0001$) на усиление кровотока в сосудах предплечья после назначения ацетилхолина, но не нитропрусида (рисунок 1) [14]. Сходные различия ответа кровотока в сосудах предплечья на ацетилхолин отмечались у лиц с нормальным АД и наличием (n=13) либо отсутствием (n=13) АГ в семейном анамнезе. Эти данные позволяют предположить, что NO-опосредованная ЭД является первичным дефектом, предшествующим развитию АГ и играющим ключевую роль в патогенезе этого заболевания [15].

В ряде других исследований было показано, что доступность L-аргинина, субстрата для синтеза NO, является фактором, ограничивающим скорость ЭЗВД у лиц с нормальным АД. Увеличение доступности L-аргинина не влияет на ЭЗВД у пациентов с АГ. Эти данные свидетельствуют о том, что ведущим дефектом при АГ является не низкая продукция NO, а скорее снижение содержания функционально активного NO, либо нарушение адекватной реакции перэндотелия на NO [6, 16]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные, полученные на животной модели высокого риска инсульта (МИ), у крыс со спонтанной АГ (spontaneously hypertensive rats, SHR). У этих животных ЭД характеризуется снижением биодоступности NO, несмотря на повышение активности эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase, eNOS) — фермента, отвечающего за образование NO из L-аргинина [6]. Парадоксальным образом, в условиях усиления окислительного стресса (ОС), характерного для провоспалительных изменений эндотелия при АГ, супероксид (O_2^-) быстро реагирует с NO, образуя пероксинитрит ($ONOO^-$), высоко активный, мощный окислитель, что сопровождается снижением уровней функционально активного NO [6]. Следовательно, с терапевтической точки зрения, изолированное усиление продукции NO может быть недостаточным для обратного развития ЭД при АГ, поскольку оно способно увеличивать образование $ONOO^-$. По всей вероятности, АГП, способствующие высвобождению NO и одновременно восстанавливающие баланс между $ONOO^-$ и NO, например, за счет как стимуляции синтеза NO, так и снижения уровней $ONOO^-$, благодаря антиокислительному действию, могут обладать наибольшим потенциалом в отношении ведущих сосудистых патофизиологических механизмов ЭД [6].

Данные о центральных и периферических гемодинамических эффектах нарушения NO-опосредованной функции эндотелия позволяют полнее изучить клинические последствия этих патофизиологических процессов. В одном исследовании введение N^G -мометил-L-аргинина (N^G -monomethyl-L-arginine, L-NMMA), неспецифического ингибитора NO-синтазы и мощного вазоконстриктора, находящимся в покое здоровым лицам с нормальным АД (n=22): мужчины в возрасте 23-48 лет, сопровождалось достоверным снижением частоты сер-

дечных сокращений (ЧСС) и сердечного индекса (СИ), а также достоверным повышением уровней систолического, диастолического и среднего АД (САД, ДАД, срАД) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), по сравнению с контрольным введением физиологического раствора (рисунок 2) [17]. По мере прогрессирования ингибирования eNOS (т. е. при введении больших доз L-NMMA) выраженность гемодинамических нарушений нарастала. В упомянутом выше исследовании [14] изменения кровотока в сосудах предплечья после введения ацетилхолина сопровождались достоверно более выраженным снижением ОПСС у лиц с нормальным АД, по сравнению с пациентами с нелеченной АГ. Таким образом, нарушение образования и высвобождения эндотелиального NO обуславливает, по меньшей мере, частично, повышение ОПСС — гемодинамического маркера АГ [14]. NO-зависимые механизмы также могут оказывать влияние на показатели центральной гемодинамики, в частности, САД — важный показатель, определяющий увеличение нагрузки на сердце и развитие гипертрофии миокарда [4], вследствие нарушенного отражения пульсовой волны (ПВ) стенками аорты [18].

Механизмы действия β -АБ, обладающих и не обладающих вазодилатирующей активностью

Карведилол, лабеталол и небиволол являются вазодилатирующими β -АБ, доступными в настоящее время в США. Эти препараты существенно различаются по механизмам, лежащим в основе их вазодилатирующей активности. В частности, вазодилатирующее действие неселективного препарата карведилола обусловлено блокадой α_1 -рецепторов ГМК и последующей вазоконстрикцией [19, 20]. Сходный механизм может лежать в основе вазодилатирующего эффекта лабеталола [5].

Вазодилатирующий β -АБ небиволол отличается по своему фармакологическому профилю от других представителей класса. Известно, что в условиях *in vitro* небиволол обладает большей β_1 -селективностью и максимальной β_1/β_2 -селективностью, по сравнению с другими β -АБ [21,22]. Селективность небиволола сохраняется большинства населения с “активным” метаболизмом и для доз ≤ 10 мг/сут, в то время как у населения с “медленным” метаболизмом и в более высоких дозах этот препарат подавляет как β_1 -, так и β_2 -АР [23]. Следует отметить, что результаты одного рандомизированного, простого слепого, перекрестного исследования свидетельствуют о сохранении β_1 -селективности небиволола при увеличении его доз, принимавшихся один раз в сут. [24]. В отличие от карведилола и лабеталола, небиволол не обладает свойствами антагониста α_1 -АР [25]. Вазодилатирующая активность небиволола, скорее, обусловлена непосредственной стимуляцией эндотелий-зависимого высвобождения NO [6]. В частности, было показано, что небиволол повышал активность NO-синтазы у здоровых мужчин-добровольцев (n=11; средний возраст 30 лет). Этот благоприятный эффект подавлялся под действием L-NMMA [26]. У пациентов с АГ (n=12); средний возраст 52 года, терапия небивололом ассоциировалась с достоверным увеличением реакции кровотока в сосудах предплечья на внутриартериальное введение ацетилхолина (рисунок 3) [27]. Такой эффект не наблюдали для атенолола, несмотря на сходное снижение АД при приеме небиволола и атенолола.

Согласно экспериментальным данным, небиволол

обладает дополнительными антиокислительными эффектами, которые отсутствуют у традиционных β -АБ, например, атенолола. У предрасположенных к развитию МИ крыс линии SHR терапия небивололом предотвращала снижение активности eNOS и усиливала захват свободных радикалов. Это, наряду с усилением продукции NO, приводило к увеличению отношения NO/ONOO⁻ и повышению содержания функционально активного NO. Низкий уровень последнего типичен для крыс линии SHR, как экспериментальной модели АГ [6]. Небиволол также подавлял активность NAD (P) H-оксидазы в клетках воспаления, что могло являться дополнительным механизмом уменьшения избыточного образования O₂⁻ и выраженности ОС, характерных для АГ [6]. Напротив, терапия атенололом сопровождалась прогрессированием ЭД у крыс линии SHR, о чем свидетельствовало снижение отношения NO/ONOO⁻. Эти разнонаправленные эффекты атенолола и небиволола могут быть обусловлены различиями их мембранных свойств. Относительная липофильность небиволола позволяет его молекулам встраиваться в центральный углеводородный слой мембран, влияя на образование липидных радикалов [6].

Следует отметить, что более высокие показатели ССЗ и их относительно быстрое прогрессирование у пациентов афроамериканского происхождения, по сравнению с белыми американцами, а также связанное с возрастом повышение риска ССЗ могут объясняться уменьшением биодоступности NO и усилением продукции O₂⁻, наряду с такими важными факторами, как социально-экономические характеристики, например, уровень дохода, образования и доступности медицинской помощи, особенности питания и образа жизни [28,29]. В эндотелиоцитах доноров афроамериканского происхождения с нормальным АД (n=12); средний возраст 22 года, отмечалось усиленное образование O₂⁻ и ONOO⁻ под действием NAD (P) H и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы, по сравнению с эндотелиоцитами белых доноров (n=12); средний возраст 22 года. Обе гр. доноров были сходными по клиническим характеристикам, включая ФР ССЗ и наличие АГ либо СД в семейной анамнезе. Таким образом, наблюдаемые различия со стороны O₂⁻, ONOO⁻ и NO-синтазы могут объясняться генетическими особенностями механизмов метаболизма эндотелиального NO [29]. Было продемонстрировано, что у лиц афроамериканского происхождения предварительная обработка эндотелиоцитов небивололом восстанавливала уровни O₂⁻ и ONOO⁻ до значений, наблюдавшихся у белых лиц. Этот благоприятный эффект небиволола не был обусловлен β_1 -селективной блокадой [29].

Гемодинамические проявления вазодилатирующих свойств небиволола

NO-обусловленные эндотелиальные механизмы действия небиволола на сосудистую систему могут лежать в основе описанных выше благоприятных клинических эффектов. Эти эндотелиальные механизмы, вероятно, объясняют вазодилатирующую активность небиволола и связанные с ней благоприятные гемодинамические изменения. В отличие от терапии атенололом, прием небиволола достоверно повышал ударный объем, сохранял сердечный выброс и уменьшал ОПСС у мужчин и женщин с эссенциальной АГ (n=25); средний возраст в гр. атенолола и небиволола, 48 и 50 лет, соответственно [30]. Прием каждого препарата ассоциировался с умень-

шением ЧСС, более выраженным в гр. атенолола ($p < 0,05$). В настоящее время отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие гемодинамические эффекты небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Гемодинамические различия между небивололом и атенололом также относятся к центральному АД — параметру, который может играть более важную роль при АГ, чем рутинно измеряемое периферическое АД. Как правило, традиционные β -АБ повышают аортальный индекс аугментации, в отличие от других АГП. В связи с этим, β -АБ могут быть менее эффективными в отношении снижения аортального систолического давления — важного показателя, определяющего увеличение нагрузки на сердце и развитие гипертрофии миокарда [4]. В небольшом исследовании у лиц с нелеченной АГ ($n=16$); средний возраст 70 лет, небиволол снижал аортальное пульсовое давление (ПАД) более эффективно, чем атенолол [18]. Действие этих двух препаратов на уровни центрального давления оценивалось с помощью, как аортального индекса аугментации, так и скорости ПВ (СПВ). Несмотря на сходное снижение СПВ (показателя жесткости аорты) в обеих гр., увеличение индекса аугментации (комплексного показателя, характеризующего отражение ПВ и системную жесткость артерий) было менее выраженным на фоне приема небиволола, независимо от снижения ЧСС [18]. Эти данные позволяют предположить, что межгрупповые различия центрального давления были обусловлены не различиями аортальной жесткости, а изменением отражения ПВ при терапии небивололом. Последнее можно объяснить, по меньшей мере, частично, NO-обусловленной релаксацией мелких артерий и улучшением импедансного соответствия между артериями мелкого калибра и артериолами [18].

Клинический потенциал β -АБ с вазодилатирующими свойствами в лечении АГ

Слабо выраженный эффект традиционных β -АБ в отношении центрального аортального давления может отчасти объяснять тот факт, что эти препараты не уменьшают выраженность гипертрофии миокарда при АГ в той же степени, что и другие АГП [4]. Эта же причина может лежать в основе менее выраженного снижения смертности у пациентов с АГ, принимающих традиционные β -АБ, по сравнению с получающими другие АГП. В качестве примера можно привести результаты таких клинических исследований, как LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) — 8503 белых пациентов и 533 пациентов афроамериканского происхождения, и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm; $n=19257$) [31,32]. Как показало выполненное в рамках ASCOT исследование CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), результаты ASCOT могут быть обусловлены менее эффективным контролем центрального аортального давления при терапии атенололом, поскольку данный гемодинамический параметр был достоверно связан с частотой всех сердечно-сосудистых событий и вмешательства [33]. По данным недавно выполненного крупного мета-анализа, терапия АГ атенололом ассоциируется с увеличением риска МИ на 26 %, по сравнению с приемом других АГП ($p < 0,0001$) [34].

Несмотря на сопоставимое снижение АД при приеме небиволола, традиционных β -АБ и других АГП [5], терапия небивололом может быть предпочтительна у больных с трудно поддающейся лечению АГ, например,

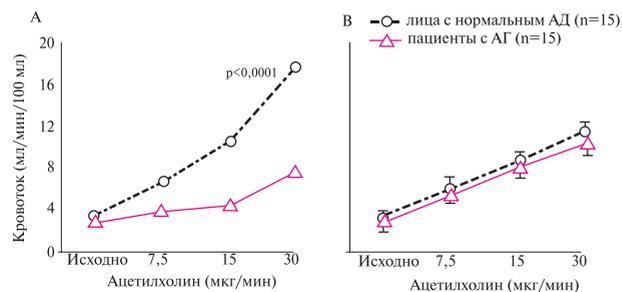
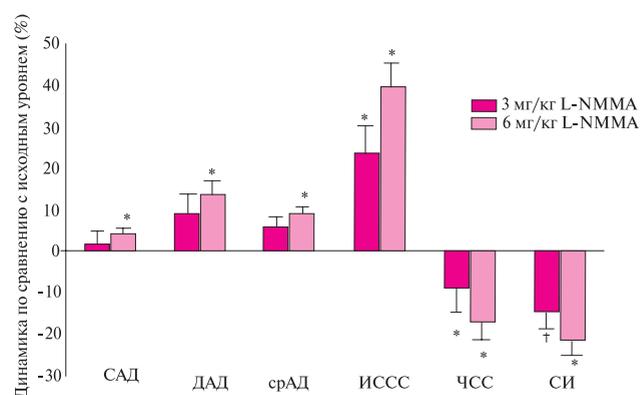
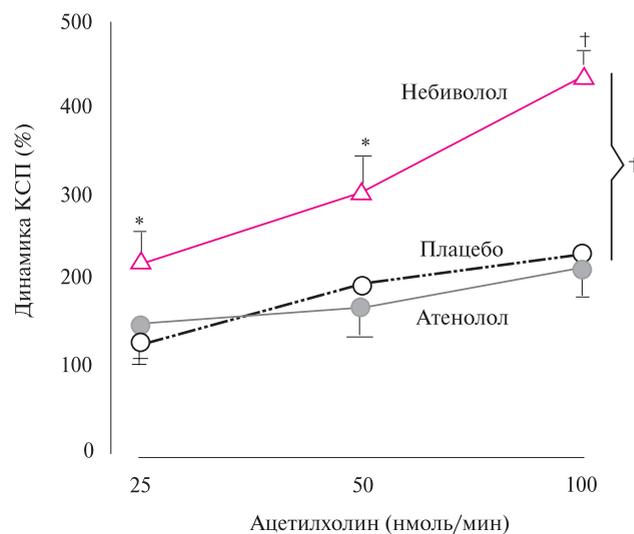


Рис. 1 Реакция кровотока в сосудах предплечья на введение ацетилхолина (А) и нитропруссиды (В) у лиц с нормальным АД и пациентов с АГ. (Адаптировано из [14])



Примечание: * $p < 0,01$; † $p < 0,05$ по сравнению с контрольным введением физиологического раствора. ИССС — индекс системного сосудистого сопротивления.

Рис. 2 Гемодинамические эффекты ингибирования NO-синтазы ($n=22$; здоровые мужчины в возрасте 23-48 лет. Увеличение доз N^G -мометил-L-аргинина (N^G -monomethyl-L-arginine, L-NMMA) приводит к прогрессирующему ингибированию NO-синтазы; (Адаптировано из [17]).



Примечание: * $p < 0,05$; † $p < 0,001$ для различий между терапией небивололом и атенололом. КСП — кровоток в сосудах предплечья.

Рис. 3 Эффекты небиволола и атенолола, по сравнению с плацебо, на ЭЗВД: данные рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования (12 мужчин и женщин с эссенциальной АГ; средний возраст 52 года) (Адаптировано из [27]).

пациентов афроамериканского происхождения, больных СД и/или Ож, пожилых пациентов. В этих гр. больных, по-видимому, наиболее выражена НО-обусловленная ЭД. По данным клинических исследований, у пациентов с АГ афроамериканского происхождения прием небиволола в дозах ≥ 5 мг/сут. [35] характеризовался хорошей эффективностью, метаболической нейтральностью в отношении липидного и углеводного обменов [36], а также более низкой частотой сексуальной дисфункции [37,38].

Таким образом, терапия небивололом не сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений, типичных для традиционных β -АБ. Клинически и статистически значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть от любых причин либо госпитализация вследствие сердечно-сосудистых причин) у принимавших небиволол пожилых больных (≥ 70 лет) с СН и умеренно сниженной либо сохраненной фракцией выброса также подтверждает клинические преимущества данного препарата [39]. Результаты исследований небиволола в отдельных клинических гр. подробно представлены в других статьях [40-42].

Конфликт интересов

George L. Bakris, MD, оказывал консультативные услуги компаниям Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Boehringer Ingelheim, CVRx, Inc., Forest Laboratories, Inc., Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., Novartis AG, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc., и Walgreen Co. Он также получал исследователь-

скую и грантовую поддержку от компаний CVRx, Inc., Forest Laboratories, Inc., и GlaxoSmithKline.

Jan N. Basile, MD, является членом лекторских комитетов компаний AstraZeneca, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., и Novartis AG. Он также оказывал консультативные услуги компаниям Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., Novartis AG и Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Thomas D. Giles, MD, оказывал консультативные услуги компаниям Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi-Sankyo Co. Ltd, Forest Laboratories, Inc., NicOx, Novartis AG и sanofiaventis. Он получал гонорары от компаний Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi-Sankyo Co. Ltd, Forest Laboratories Inc., NicOx, Novartis AG и sanofiaventis. Он также получал исследовательскую и грантовую поддержку от компаний Forest Laboratories, Inc., и Novartis AG.

Addison A. Taylor, MD, PhD, является членом лекторских комитетов компаний Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., Glaxo-SmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он также оказывал консультативные услуги компаниям Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он принимал участие в работе экспертных комитетов компаний Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Inc., GlaxoSmithKline, Merck & Co., Inc., и Novartis AG. Он получал исследовательскую и грантовую поддержку от компаний Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb Company, Forest Research Institute, Inc. (дочерняя компания Forest Laboratories, Inc.), Merck & Co., Inc., Novartis AG, Pfizer Inc и sanofiaventis.

Литература

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Weber MA. The role of the new β -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18(pt 2): 169S-76.
- Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, et al. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 840-9.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
- Mason PR, Kubant R, Jacob RF, et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 862-9.
- Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function through pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 969-75.
- Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, et al. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol* 2008; 101: 98-101.
- Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? *Am J Cardiol* 2005; 96: 13M-8.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [editorial]. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-70.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(pt 2): 3S-10.
- Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on sub-clinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.
- Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelial-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC* 1993; 21: 1145-51.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 12): S193-5.
- Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
- Brett SE, Cockcroft JR, Mant TG, et al. Haemodynamic effects of inhibition of nitric oxide synthase and of L-arginine at rest and during exercise. *J Hypertens* 1998; 16: 429-35.
- Dhakam Z, Yasmin, McEnery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.

19. Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
20. Berecek KH, Carey RM. Adrenergic and dopaminergic receptors and actions. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1-4.
21. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other betablockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005;18(suppl 4s): 51A-52A. Poster P-121.
22. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 552-63.
23. Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-8.
24. Frishman WH. β_1 -adrenoceptor selectivity is maintained with increasing doses of the vasodilatory β -blocker nebivolol. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A21.
25. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(suppl 3): S13-6.
26. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated vasodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199-204.
27. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
28. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. *JACC* 2002; 40: 754-60.
29. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
30. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
32. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
33. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al, for the CAFE Investigators, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, and the CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
34. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
35. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 866-75.
36. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
37. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 409-16.
38. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-31.
39. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
40. Basile J. One size does not fit all: the role of vasodilating β -blockers in controlling hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk. *Am J Med* 2010; 123[suppl]: S9-15.
41. Giles TD. The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med*. 2010; [this issue].
42. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating β -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010; 123[suppl]: S21-6.

Поступила 02/02-2011

Возможности использования стволовых клеток для лечения больных ишемической болезнью сердца. Часть I

Н.С. Жукова*, И.И. Староверов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Stem cells in the treatment of patients with coronary heart disease. Part I

N.S. Zhukova*, I.I. Staroverov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Сердечная недостаточность (СН) является одной из главных причин смерти больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Современные методы реперфузионной терапии острого ИМ, такие как тромболитическая терапия, хирургическая и баллонная реваскуляризация, несмотря на своевременное проведение, в ряде случаев не предупреждают образования обширных зон повреждения миокарда и развития СН [3-6]. Поэтому поиски исследователей были направлены на создание методов, позволяющих улучшить функциональное состояние поврежденных участков миокарда. В этой связи безусловный интерес вызывает клеточная терапия, целью которой служит восстановление функциональной способности сердца. В данном обзоре освещены результаты экспериментальных и клинических исследований в области клеточной терапии ишемической болезни сердца, представлена характеристика различных типов стволовых клеток, применяемых для клеточной кардиомиопластики. Обсуждены способы трансплантации клеток в миокард, потенциальные побочные действия этого способа лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия, стволовые клетки.

Heart failure (HF) is one of the leading death causes in patients with myocardial infarction (MI). The modern methods of reperfusion MI therapy, such as thrombolysis, surgery and balloon revascularization, even when performed early, could fail to prevent the development of large myocardial damage zones, followed by HF. Therefore, the researches have been searching for the methods which improve functional status of damaged myocardium. This review is focused on stem cell therapy, a method aimed at cardiac function restoration. The results of experimental and clinical studies on stem cell therapy in coronary heart disease are presented. Various types of stem cells, used for cellular cardiomyoplasty, are characterised. The methods of cell transplantation into myocardium and potential adverse effects of stem cell therapy are discussed.

Key words: Myocardial infarction, ischemic cardiomyopathy, stem cells.

Стволовые клетки (СК) — популяция примитивных клеток, обладающих способностью к самообновлению и мультилинейной дифференцировке. СК недифференцированы и не способны выполнять специфические функции. СК существуют в большинстве органов, где они составляют незначительную популяцию, обычно 1-2 % от общего числа клеток. Классификация СК основывается на наличии клеточных маркеров и до конца не определена. Наиболее существенные различия имеются между эмбриональными (ЭСК) и региональными или взрослыми СК (РСК).

Эмбриональные стволовые клетки. ЭСК человека плюрипотентны (способны дифференцироваться во все ткани организма) и обладают высоким пролиферативным потенциалом. Получают ЭСК из внутренней клеточной массы донорских эмбрионов на стадии ранней бластоцисты [9]. Ярко выраженная способность ЭСК к диффе-

ренцировке в различные типы соматических клеток *in vitro* и возможность осуществления ген-индуцированной направленной дифференцировки обусловили тот факт, что ЭСК являются привлекательным и многообещающим объектом исследований в современных клеточной биологии и медицине [10, 11]. ЭСК могут служить источником как собственно кардиомиоцитов (КМЦ), так и клеточ-проводителей ритма и клеток Пуркинью, причем все они обладают специфическими ионными каналами и структурными белками для обеспечения электрофизиологической функции сердца [12]. Эти возможности ЭСК могут быть использованы в целях кардиомиопластики.

Основные опасения, связанные с применением ЭСК в клинике, вызывает возможность формирования тератом, что наблюдалось в экспериментальных исследованиях [13]. Это может быть связано с отсутствием факторов-индукторов кардиогенеза в сердце взрослого организма

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: nataliajukova@rambler.ru
Тел.: (916) 515 6602; (495) 414 6692

[Жукова Н.С. (*контактное лицо) — ст.н.с. отдела неотложной кардиологии, Староверов И.И. — вед.н.с. отдела].

[14]. Однако проведение ген-индуцированной селекции позволяет устранить условия для появления в культуре онкогенных клонов клеток.

Трансплантация ЭСК является аллогенной и требует проведения иммуносупрессивной терапии. Возможно, развитие новых технологий позволит в будущем производить неограниченное количество гистосовместимых ЭСК методом клонирования с использованием ЭСК и нативных КМЦ [15].

Между тем, морально-этическая сторона вопроса, отсутствие удовлетворительного законодательного решения проблем клонирования ЭСК человека в терапевтических целях, как в России, так и во многих других странах мира не позволяют изучать клиническую эффективность применения ЭСК, препятствует оценке предложенных способов защиты реципиентов от переноса при трансплантации онкогенных клонов клеток. В результате ЭСК пока остаются объектом лабораторных и экспериментальных исследований [16].

Региональные или взрослые СК. РСК — являются наиболее зрелым типом СК, которые обнаруживаются во многих тканях и органах сформировавшегося плода и взрослого организма. РСК имеют ограниченную способность к дифференцировке по сравнению с ЭСК и считаются мультипотентными. Происхождение РСК, а также свойства этих клеток остаются пока недостаточно исследованными и поэтому представления о них несколько отличаются у разных авторов. Морфологически РСК трудно идентифицировать, однако эти клетки экспрессируют специфические маркеры, которые позволяют выявлять их в тканях.

Возрастное снижение пула РСК в органах, их сниженная теломеразная активность, проявление мультипотентных свойств лишь в специально созданных условиях микроокружения, а также трудности выявления четких различий между РСК и клетками-предшественниками (КП), которые являются частично дифференцированными клетками, позволяет предполагать, что РСК в органах не истинные СК, а являются коммитированными КП, т. е. детерминированными в определенном направлении развития.

РСК, в частности аутологичные СК костного мозга (КМ), в отличие от ЭСК, уже применяются в клинике. Активное использование РСК для целей регенерационной медицины оказалось возможным благодаря отсутствию правовых ограничений на их применение, доступности получения, онкологической безопасности и иммунологической совместимости этих клеток, т. к. донорами РСК обычно являются сами реципиенты (больные).

Основной источник получения РСК — КМ. Костномозговые СК включают несколько клеточных популяций с различными морфологическими и фенотипическими характеристиками.

Гематоэтические стволовые клетки (ГСК) и КП не имеют специфических морфологических признаков и могут быть идентифицированы только путем определения их функциональной активности или с помощью иммунофенотипического анализа поверхностных маркеров. Определение функциональной активности ГСК требует значительного времени. Поэтому в клинических лабораториях наиболее приемлем иммунофенотипический анализ. Идентификация специфических поверхностных маркеров ГСК с использованием антител против клеточно-поверхностных антигенов основывается пре-

имущественно на определении кластера дифференцировки CD34. Эта молекула является маркером как наиболее примитивных СК, так и более дифференцированных КП, однако отсутствует на зрелых клетках крови. На клеточной мембране наиболее примитивных КП, которые могут быть идентифицированы, присутствует CD34, но отсутствует множество антигенов, которые появляются только на более дифференцированных клетках определенной линии. Поэтому они иногда обозначаются как клетки CD34+Lin- (не несущие линейных маркеров). В отличие от них, линейно-специфические КП можно идентифицировать благодаря тому, что они экспрессируют антиген CD34 в сочетании с линейным маркером. Также маркерами ГСК и КП являются антигены CD133 и CD117 [17].

Большинство ГСК находится в КМ. В нормальных условиях только 1-3 % клеток КМ имеют маркер CD34. Гемопоэтические КП циркулируют и в периферической крови, тоже в очень небольшом количестве (в среднем 0,5-5,0 клеток CD34 на мл).

ГСК являются одними из наиболее доступных клеток для проведения кардиомиопластики. Они могут быть получены непосредственно из КМ или из периферической крови, обычно после стимуляции с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Способность ГСК положительно влиять на процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), улучшать перфузию миокарда была продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях [3, 18-21]. Для трансплантации пациентам используют фракции CD 34+ (20) или CD133+ [21].

В большинстве работ последних лет с помощью молекулярно-генетического метода — RT PCR, позволяющего по специфичности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выявлять клеточноспецифические поверхностные маркерные белки, метода FACS (fluorescence-activated cells sorter), цитогенетического метода FISH (fluorescence in situ hybridisation), было установлено, что ГСК КМ участвуют в процессах регенерации не за счет их дифференцировки в КМЦ, а преимущественно путем их слияния (химеризации) с клетками поврежденного органа [22,23]. Наряду с этим возможными объяснениями улучшения сердечной функции после трансплантации ГСК могут быть неоваскуляризация, выделение цитокинов и хемокинов, снижающих воспаление в поврежденной области и участвующих в привлечении других КП, восстановление внеклеточного матрикса, вовлечение эндогенных СК сердца [24].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — малочисленная популяция клеток стромы КМ, негативная к маркерам ГСК (CD34 и 133). Также МСК находятся в мышцах, коже, жировой ткани и обладают потенциалом дифференцироваться в любую ткань мезенхимального происхождения [25, 26].

Способность дифференцировки МСК в миоциты и сосудистые структуры была показана в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [27-31]. Под воздействием 5-азациитидина МСК приобретают спонтанную сократительную активность и при введении в очаг ишемии способны предотвращать некротические изменения в ишемизированном миокарде и улучшать его сократительную функцию.

Проблема заключается в том, что МСК составляют очень незначительную часть клеток КМ, поэтому необходимо использовать методики фенотипического выделе-

ния и наращивания клеток *in vitro*, чтобы получить достаточные количества МСК для их реального клинического применения. Поэтому в большинстве клинических исследований для введения пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) используются препараты КМ, содержащие и МСК, и ГСК, и эндотелиальные прогениторные клетки [5,7]. В результате сложно соотнести положительный эффект таких трансплантаций с воздействием какого-то определенного типа СК. В то же время, имеются свидетельства по улучшению сердечных функций при введении чистых культур МСК [36,37]. Изменение гемодинамических показателей поврежденного миокарда связывают с продукцией МСК факторов ангиогенеза. Введение МСК в поврежденный миокард экспериментальных животных приводило к усилению эндогенной продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [39]. Удалось показать, что имплантированные МСК экспрессируют факторы Фон Виллебранта и VEGF, стимулирующие ангиогенез [38]. МСК секретируют большое количество других факторов ангиогенеза, в числе которых тромбобитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), ангиопоэтин [94].

МСК считаются чрезвычайно перспективным объектом клеточной терапии, и на их всестороннее изучение направлена значительная часть клинических и экспериментальных исследований, что обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, из всех соматических СК именно МСК демонстрируют в экспериментах потенции к дифференцировке в клетки всех трех зародышевых листков: энтодермы, мезодермы и эктодермы [95]. Во-вторых, поверхностные антигены МСК характеризуются очень низкой иммуногенностью [32,33]. Имеются свидетельства иммуномодуляторных эффектов МСК на организм реципиента [34]. Благодаря этим свойствам пересадка даже аллогенных клеток приводит к высокой степени включения их в ткани реципиента и длительному сохранению в них [34,35]. Также МСК продуцируют большое количество факторов, увеличивающих жизнеспособность клеточных элементов, в т.ч. и КМЦ, и стимулирующих неоангиогенез. Наконец, МСК могут быть получены не только из КМ, но и из жировой ткани или пуповинной крови, а также плаценты, сосудов, тимуса, амниотической жидкости. В большинстве случаев эти способы получения МСК не столь эффективны, как выделение из КМ, однако такие клетки обладают всеми фенотипическими характеристиками МСК и мультипотентностью. Исходя из сходства фенотипа и дифференцировочного потенциала МСК из различных источников (список которых с каждым годом все пополняется) можно предполагать, что все эти клетки потенциально могут использоваться в регенеративной терапии кардиологических заболеваний, что, однако, требует отдельных углубленных исследований.

Эндотелиальные клетки-предшественники. Большая часть эндотелиальных КП (ЭКП) находится в КМ. Также их можно получить из мезенхимальных СК и эндогенных СК сердца [40]. ЭКП можно выделять из мононуклеарной фракции периферической крови с помощью магнитной сепарации, увеличивать количество за счет культивирования, а затем трансплантировать. Трудностями данного подхода являются, прежде всего, ограниченная репликационная способность ЭКП и снижение способности клеток к хоумингу после культивирования [41].

ЭКП экспрессируют поверхностные маркеры истинного эндотелия (рецептор-2к VEGF), ГСК (CD34 и CD133)

и факторы транскрипции, идентифицирующие их как КП [42-45].

Особый интерес вызывают ЭКП в плане терапевтического ангиогенеза. Эти клетки могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки и КМЦ *in vitro*, а при введении в зону ИМ у экспериментальных животных стимулируют неоваскуляризацию и инкорпорируются в сосуды [46-49].

В настоящее время имеется клинический опыт использования ЭКП. В исследовании после внутривенного введения ЭКП больным ОИМ клетки мигрировали в очаг повреждения в течение 48 ч. Через 14 сут. отмечалось значимое увеличение количества капилляров в зоне ИМ и перинфарктной зоне, уменьшение коллагеновых отложений и апоптоза КМЦ, а также улучшение сердечной функции [2]. Полученные данные позволяют предположить, что процесс неоваскуляризации, индуцированный клетками, может предотвращать апоптоз и ремоделирование ЛЖ и вести к регенерации КМЦ [50].

В другом исследовании внутрикоронарное введение ЭКП, мобилизованных Г-КСФ, больным с хронической ИБС сопровождалось улучшением коронарного резерва и уменьшением размеров очага повреждения [51].

Возникает вопрос, почему ЭКП, если они способны к миграции, стимуляции неоваскуляризации и дифференцировке в КМЦ, не могут полностью обеспечить восстановление поврежденного миокарда в постинфарктный период? Показано, что у людей, страдающих ССЗ, способность ЭКП к трансдифференцировке значительно снижена. У пожилых больных, страдающих диабетом (СД), отмечено ухудшение функциональной способности ЭКП [52]. Экспрессия фактора VEGF, который играет основную роль в привлечении ЭКП в область поражения, обычно усиливается под влиянием гипоксии. По неизвестным причинам у некоторых людей такая регуляция не работает [53].

Известно, что терапия статинами при коронарной недостаточности приводит не только к уменьшению содержания провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли β (TNF- β), но и значительно увеличивает количество ЭКП в периферической крови [54]. Возможно, применение статинов позволит расширить использование ЭКП в клинике.

Однако в клинических работах, наряду с положительным влиянием на функциональное состояние и перфузию миокарда, была отмечена высокая частота рестенозов в стентах и нарастания тяжести атеросклероза при введении фракции клеток КМ, обогащенной CD 133+ — клетками в стентированную артерию, ответственную за развитие ИМ [55]. Учитывая, что ЭКП могут участвовать в репарации поврежденного эндотелия и в ангиоаскулогенезе, эти эффекты могут быть обусловлены избыточной репаративной реакцией и стимуляцией неоваскуляризации стенки поврежденного сосуда при введении в него ЭКП. В то же время внутримиекардиальное введение ЭКП во время аортокоронарного шунтирования (АКШ) в рандомизированном исследовании не вызывало подобных осложнений и приводило к более выраженному увеличению фракции выброса (ФВ) в группе клеточной терапии, особенно у больных с исходно низкими ее величинами (< 35 %) [56].

Вопрос о том, что эффективнее может стимулировать ангиогенез — изолированная популяция ЭКП, смешанная популяция мононуклеарных или мезенхимальных

клеток КМ, пока не имеет ответа. Учитывая, что сосуд формируется несколькими типами клеток, можно предположить, что смешанная популяция, содержащая предшественники эндотелиальных и гладкомышечных клеток, может оказаться более эффективной. Однако это предположение нуждается в подтверждении.

Скелетные миобласты (сателлитные клетки взрослого организма) являются предшественниками миоцитов поперечно-полосатой мускулатуры и располагаются под базальной мембраной мышечного волокна. Аутогенные скелетные миобласты могут быть получены с помощью биопсии поперечно-полосатых мышц пациента [57]. Являясь СК, они способны пролиферировать и дифференцироваться в зрелые скелетные миоциты, обеспечивая определенную степень регенерации этой ткани [58]. Возможность аутологичного выделения миобластов из организма донора и культивирования их *in vitro* снимает этические вопросы использования миобластов в терапии поврежденных миокарда [71]. Преимуществом данного метода является также устойчивость миобластов к гипоксии [60].

При трансплантации в зону ишемии наблюдается приживление миобластов. Сохраняющиеся миобласты формируют многоядерные миофибриллы по типу скелетной мускулатуры [61]. Выявить общие щелевые контакты донорских миоцитов и миоцитов реципиента к настоящему времени не удалось [62, 68]. Щелевые контакты являются основным типом взаимодействия КМЦ в миокарде. Основными структурными белками щелевых контактов в миокарде являются коннексин-43 и N-кадгерин. Интересно, что скелетные миобласты сами по себе обладают определенным уровнем экспрессии коннексина-43 и N-кадгерина [59], однако после прекращения деления и дифференцировки миобластов в мышечные трубочки, эти белки исчезают. Таким образом, дифференцировавшись, скелетный миобласт может терять функциональную связь с клетками миокарда [61, 62]. А именно за счет щелевых контактов миоциты образуют единую электрически сопряженную сеть в отделах сердца, любое нарушение в которой приводит к возникновению аритмий вплоть до фибрилляции.

Достаточно часто возникавшие эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ) после трансплантации скелетных миобластов [65,66,69,70] не позволяют широко рекомендовать этот метод для клинического использования. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) сегодня проводится рутинно всем больным в исследованиях с использованием скелетных миобластов [65].

Является ли нарушение ритма ответом сердечной ткани на трансплантацию клеток или это связано с интеграцией трансплантата и нативных КМЦ, дифференциацией клеток-сателлитов или с их гибелью, неизвестно [71]. Для предотвращения аритмогенного эффекта после трансплантации клеток-сателлитов в настоящее время разрабатывают подход, основанный на генетической модификации клеток-сателлитов с целью экспрессии в них коннексина-43 [72].

Тем не менее, данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют не только о способности скелетных миобластов приживаться в миокарде, но и улучшать глобальную сократительную функцию сердца [57,63-66].

Гистологическое подтверждение хорошей приживаемости аутологичных скелетных миобластов представлено

в работе американских кардиохирургов [64]. Больным с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), находящимся в листе ожидания на трансплантацию сердца, предварительно пересеживали скелетные миобласты в ходе операции по имплантации устройства поддержки ЛЖ. Через 2, 3, 4 и 6 мес. (в 3 случаях после операции трансплантации и в 1 — после смерти до операции) “старые сердца” подверглись исследованию. Было показано, что пересеженные клетки выжили и дифференцировались в мышечные волокна. В области прижившихся клеток у одного пациента наблюдалось формирование новых кровеносных сосудов.

В другом исследовании применялся игольчатый катетер для доставки скелетных миобластов 5 больным с симптомами недостаточности кровообращения (НК) после перенесенного переднего ИМ [66]. Электромеханическое картирование позволило выделить зоны жизнеспособного миокарда, в которые вводили СК. Через 3 мес. отмечено увеличение ФВ по сравнению с исходными показателями от 36 % до 41 % и до 45 % через 6 мес. Также отмечалось утолщение мышечной стенки в зоне перенесенного ИМ.

Имеются предположения, что трансплантация миобластов повышает эластичность постинфарктного рубца [67], улучшает систолическую и диастолическую функции поврежденного миокарда [68]. Очевидным является то, что имплантированные миобласты непосредственно не участвуют в систоле в силу отсутствия необходимых электромеханических характеристик и межклеточных контактов с КМЦ.

Эндегенные СК сердца. Отсутствие способности КМЦ взрослых млекопитающих к самообновлению до недавнего времени являлось общепризнанным фактом. КМЦ не пролиферируют, замещение дефекта сердечной мышцы происходит без их участия, в основном за счет пролиферации клеток стромы (фибробластов) [73]. Взрослое сердце млекопитающих рассматривалось как орган, построенный преимущественно из КМЦ, находящихся в постмитотическом состоянии и не имеющих эндогенной популяции СК.

Однако в последнее время появились работы, посвященные исследованию КП во взрослом сердце человека [74-81]. В одной из работ [81] показано присутствие в миокарде СК, которые обеспечивают его регенерацию после ИМ. В сердцах пациентов, умерших в результате ОИМ, после трансплантации сердца или ИКМП, было зафиксировано, что до 28 % миоцитов находятся в стадии пролиферации, экспрессируя маркер пролиферативной активности Ki-67. Наличие на поверхности клеток маркеров c-kit, MDR-1, Sca-1 указывало на то, что они являлись СК. Количество СК сердца (СКС), коммитированных в КМЦ, гладкомышечные клетки и эндотелий возрастало в 85 раз в случае ОИМ, в 25 раз — при ИКМП. Однако количество апоптотических СКС также увеличивалось [82]. Эти параметры значительно сокращали количество функционально компетентных СКС. Потеря функционально значимых СКС при ИКМП может лежать в основе прогрессирования заболевания.

Очевидно, что регенерация миокарда требует образования не только КМЦ, но и коронарных сосудов. Восстановление пула КМЦ не может привести к улучшению сократительной функции сердца без усиления трофики, как и образование только сосудов не “оживит” погибшие КМЦ. Главным результатом этой работы яви-

лось то, что было показано присутствие в ткани взрослого сердца незрелой популяции клеток, способных к делению и дифференцировке в КМЦ, ГМК, эндотелий. Их активация происходит преимущественно при ишемических состояниях, как ответ на гипоксию ткани. Эти клетки не экспрессируют маркеров дифференцированных клеток [83], способны к самообновлению и полипотентны. Их можно выделить из ткани сердца и размножить в культуре [84,85]. Трансплантация c-kit-положительных СКС в область ИМ сопровождается их приживлением и пролиферацией и ведет к улучшению функции сердца [86].

При трансплантации меченых эндогенных СКС мышам с индуцированной ишемией было выявлено, что эти клетки заселяют края поврежденной области и дифференцируются в КМЦ [87].

Вопрос о происхождении этой популяции клеток остается открытым. В источниках литературы называют два возможных варианта попадания таких клеток в миокард. Во-первых, это могут быть клетки, сохранившиеся со времени эмбриогенеза и не прошедшие все стадии дифференцировки [88,89]. Другая гипотеза предполагает миграцию СКС в миокард взрослых млекопитающих

из КМ в процессе воспаления при участии специфических медиаторов. Такие клетки впоследствии приживаются в миокарде и могут способствовать его регенерации, дифференцируясь в КМЦ, эндотелий, ГМК или сливаясь с КМЦ. Предположительно, в этих процессах могут активно участвовать лиганд-рецепторные оси типа SDF-1/CXCR-4 [90].

Выявление собственного депо СК в сердце открывает новую возможность регенерации поврежденного миокарда за счет его репопуляции вновь образованными КМЦ и сосудистыми структурами [81,91]. Использование СКС может оказаться эффективнее применения других клеточных типов — эти клетки аутогенны, исходно расположены в сердце и связаны с КМЦ и эндотелием сосудов сердца по происхождению и локализации. Ограничением к их использованию можно считать сложность получения из биопсийного материала в силу крайней немногочисленности. Существует мнение, что эффект от введения клеток различного фенотипа, использующихся в предварительных клинических экспериментах, может быть обусловлен именно активацией резидентных СКС [92,93].

Литература

- Fuchs S, Baffour R, Zhou Y, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *JACC* 2001; 37: 1726-32.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
- Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107: 1395-402.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
- Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 108: 2212-8.
- Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004; 95: 742-8.
- Dvash T, Benvenisty N. Human embryonic stem cells as a model for early human development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 929-40.
- Сухих Г.Т. Трансплантация фетальных тканей и клеток: настоящее и будущее. *Бюлл экспер биол мед* 1998; 126 (приложение 1): 3-13.
- Потапов И.В., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А. Клеточная кардиомиопластика (аналитический обзор). *Вест трансплантол искус органов* 2001; 2: 53-62.
- Goldenthal MJ, Marin-Garcia J. Stem cells and cardiac disorders: an appraisal. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 369-77.
- Odorico YS, Kanfman DS, Thomson YA. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
- Foley A, Mercola M. Heart induction: embryology to cardiomyocyte regeneration. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 121-5.
- Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, et al. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 229-36.
- Lee MS, Makkar RR. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report. *Ann Intern Med* 2004; 140(9): 729-37.
- Bhatia M. Ac 133 expression in human stem cells. *Leukemia* 2001; 15: 1685-8.
- Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, et al. Cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction using vascular endothelial growth factor-expressing skeletal myoblasts. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1): I207-12.
- Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104: 1046-52.
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. *JACC* 2004; 44(B): 1690-9.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone marrow transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-6.
- Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664-8.
- Balsam L, Wagers A, Christensen J, et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668-73.
- Keating A. Bone marrow cells for cardiac repair. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 2-6.
- Kan I, Melamed E, Offen E. Integral therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells. *Curr Drug Targ* 2005; 6: 31-41.

26. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9: 641-50.
27. Fukuda K, Fujita J. Mesenchymal, but not hematopoietic, stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction in mice. *Kidney Int* 2005; 68: 1940-3.
28. Min J-Y, Sullivan MF, Yang Y, et al. Significant improvement of heart function by cotransplantation of human mesenchymal stem cells and fetal cardiomyocytes in postinfarcted pigs. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1568-75.
29. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner W, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1919-26.
30. Toma C, Pittenger MF, Cahill K, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93-8.
31. Gojo S, Gojo N, Takeda Y, et al. In vivo cardiovascularogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res* 2003; 288: 51-9.
32. Zimmet J, Hare J. Emerging role for bone marrow derived mesenchymal stem cells in myocardial regenerative therapy. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 471-81.
33. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2: 8.
34. Krampera M, Glennie S, Dyson J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003; 101: 3722-9.
35. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004; 95: 9-20.
36. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med* 2006; 12: 459-65.
37. Zhang S, Jia Z, Ge J, et al. Purified human bone marrow multipotent mesenchymal stem cells regenerate infarcted myocardium in experimental ts. *Cell Transplant* 2005; 14: 787-98.
38. Liu J, Hu Q, Wang Z, Xu C, et al. Autologous stem cell transplantation for myocardial repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H501-11.
39. Tang YL, Zhao Q, Zhang YC, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation induce VEGF and neovascularization in ischemic myocardium. *Regul Pept* 2004; 117: 3-10.
40. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: functional characterization. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(8): 318-22.
41. Rupp S, Badorff C, Koyanagi M, et al. Statin therapy in patients with coronary artery disease improves the endothelial progenitor cell differentiation into cardiomyogenic cells. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 61-8.
42. Vittet D, Prandini MH, Berthier R, et al. Embryonic stem cells differentiate in vitro to endothelial cells through successive maturation steps. *Blood* 1996; 88: 3424-31.
43. Eichmann A, Corbel C, Nataf V, et al. Ligand-dependent development of the endothelial and hemopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5141-6.
44. Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171-80.
45. Yla-Herttuala S, Rissanen T, Vajanto I. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical application in cardiovascular medicine. *JACC* 2007; 49: 1015-26.
46. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95: 343-53.
47. Smadja D, Cornet A, Emmerich J, et al. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23(4): 223-9.
48. Dong C, Goldschmidt-Clermont P. Endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for cardiovascular disease. *J Interv Cardiol* 2007; 20(2):93-9.
49. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95: 343-53.
50. Schuster MD, Kocher AA, Seki T, et al. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H525-32.
51. Erb S, Linke A, Adams V, Lenk K, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebo-controlled study. *Circ Res* 2005; 97: 756-62.
52. Hristov M, Erl V, Weber P. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185-9.
53. Cao Y, Hong A, Schulten H, et al. Update on therapeutic neovascularization. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 639-48.
54. Sola S, Mir M, Rajagopalan S, et al. Statin therapy is associated with improved cardiovascular outcomes and levels of inflammatory markers in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(8): 607-13.
55. Bartunec J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112 (suppl. I): 178-83.
56. Stamm C, Kleine H, Choy Y, et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 717-25.
57. Menasche P, Hagege A, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279-80.
58. Asakura A. Stem cells in adult skeletal muscle. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 123-8.
59. Kessler PD, Byrne BJ. Myoblast cell grafting into heart muscle: cellular biology and potential application. *Ann Rev Physiol* 1999; 61: 219-42.
60. Field L. Future therapy for cardiovascular disease. *NHLBI Workshop Cell Transplantation: Future Therapy for Cardiovascular Disease*. Columbia 1998. MD. 32 p.
61. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, Murry CE. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 2000; 149: 731-40.
62. Leobon B, Garcin I, Menasche P, et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 7808-11.
63. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4: 929-33.
64. Pagani F, Simonyan H, Zawadzka A, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *JACC* 2003; 41(5): 879-88.
65. Menasche P. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *JACC* 2003; 41: 1078-83.
66. Smits P, Van Geuns R, Poldermans D, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *JACC* 2003; 42: 2063.
67. Menasche P. Skeletal myoblast transplantation for cardiac repair. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 21-8.
68. Atkins BZ, Huteheson KA, Hume MT, et al. Reversing Post-MI Dysfunction: Improved Myocardial Performance after

- Autologous Skeletal Myoblast Transfer to Infarcted Rabbit Heart. *Circulation* 1999; 100 (suppl. I): I-838.
69. Dai W, Hale S, Kloner R. Seem cell transplantation for the treatment of myocardial infarction. *Transpl Immunol* 2005: In Press.
70. Marrar R, Lill M, Chen P, et al. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? *JACC* 2003; 42: 2070.
71. Taylor DA. Cell-based myocardial repair: how should we proceed? *Int J Cardiol* 2004; 95 Suppl: 8-12.
72. Abraham MR, Henrikson CA, Tung L, et al. Antiarrhythmic engineering of skeletal myoblasts for cardiac transplantation. *Circ Res* 2005; 97 (2): 159-67.
73. Kim WH, Joo CU, Ku JH, et al. Cell cycle regulators during human atrial development. *Korean J Intern Med* 1998; 13(2): 77-82.
74. Anversa P, Leri A, Kajstura J, et al. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 91-105.
75. Kajstura J, Leri A, Finato N, et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8801-5.
76. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, et al. Hypertensive cardiomyopathy: myocyte nuclei hyperplasia in the mammalian rat heart. *J Clin Invest* 1990; 85: 994-7.
77. Urbanek K, Quaini F, Taska J, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10440-5.
78. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemia cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151-63.
79. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750-7.
80. Olivetti G, Cigola E, Maestri R, et al. Aging, cardiac hypertrophy and ischemic cardiomyopathy do not affect the proportion of mononucleated and multinucleated myocytes in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 128: 1463-77.
81. Urbanek K, Quaini F, Bolli R, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *PNAS* 2005; 102(24): 8692-7.
82. Oh H, Wang SC, Prahash A, et al. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure. *PNAS* 2003; 100: 5378-83.
83. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; 93: 604-13.
84. Van Vliet P, Sluiter JP, Dcevendans PA, et al. Isolation and expansion of resident cardiac progenitor cells. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 33-43.
85. Dawn B, Stein AB, Urbanek K, et al. Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3766-71.
86. Bearzi C. Characterization and growth of human cardiac stem cells. Late-breaking developments in stem cell biology and cardiac growth regulation. *Circulation* 2005; 111: 1720.
87. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TO, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12313-8.
88. Gilbert S. F. *Developmental Biology*. 6th ed, 2000.
89. Tzahor E, Lassar AB. Wnt signals from the neural tube block ectopic cardiogenesis. *Genes Dev* 2001; 15: 255-60.
90. Smadja DM, Bieche I, Uzan G, et al. PAR-1 activation on human late endothelial progenitor cells enhances angiogenesis in vitro with upregulation of the SDF-1/CXCR4 system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(11): 2321-7.
91. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *PNAS* 2006; 103 (24): 9226-31.
92. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2005; 115: 326-38.
93. Behfar A, Zindman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart. *FASEB J* 2002; 16: 1558-66.
94. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004; 109: 1543-9.
95. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007; 25: 2896-902.

Поступила 23/09-2009

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-13 октября 2011 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г — 2000 руб., с 1 сентября 2011 г -2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного

набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку
не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebelyu@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г, с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2011 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий")

Оргкомитет конгресса кардиологов
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 11-13 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____
_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: да нет
Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2011г** на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
При поддержке Всероссийской политической партии «Единая Россия»
Администрации Президента Российской Федерации
Правительства Кабардино-Балкарской Республики

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

14-15 сентября 2011 г. г. Нальчик

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или CD диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку
не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.
ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”, Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлие Андреевне. Раб тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Предусмотрено организация проживания участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА Российского национального конгресса кардиологов Нальчик, 14-15 сентября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

Вниманию авторов! Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

Настоящие правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ “Об авторском праве и смежных правах” от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19.07.1995 г. и 20.07.2004 г., Закона РФ “О средствах массовой информации” от 27.12.1991 г. № 2124-1, с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством “Силиция-Полиграф” в лице редакции журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, в дальнейшем именуемой “Редакция” и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый “Автор”.

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.

Автор (ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции 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 т.ч. 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 без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

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.

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 (ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера года публикации.

Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” тел. (495) 621-93-02; e-mail: oganov@gnicpm.ru

Правила оформления статей для печати:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (Авторов); полное название учреждения; город, страна. **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.**
3. 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 при наличии — адрес электронной почты.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста (Times New Roman, 12 pt, полуторный интервал). Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.
5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес Редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на дискете или по электронной почте вложением (на адреса Редакции и Издательства: oganov@gnicpm.ru и cardio.nauka@yandex.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе “MS Word”. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате “TIFF” с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw” или “MS PowerPoint”. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.
6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.
7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визуру-

- ются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в “собственной” транскрипции.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.
 9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут Авторы. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в Издательстве по e-mail: cardio.nauka@yandex.ru В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов: Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15-22. Yu SM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694-702.
 10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
 11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
 12. В случае несвоевременного ответа Автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
 13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.
 14. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой Авторами.
 15. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.
 16. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. При наличии нескольких Авторов рукописи, высылаются не более трех экземпляров журнала. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовый адрес Автора (ов) с почтовым 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
Адрес Редакции: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; тел. (495) 621-93-02; e-mail: ogonov@gnicpm.ru
Адрес Издательства: 115478, г. Москва, а/я 509; тел. (495) 324-22-34; (495) 323-53-88; e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
<p>Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио)</p> 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	<p>При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения¹</p>
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴

АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



¹ Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. ² Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. ³ Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. ⁴ Banoo DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.

