

Содержание

Передовая статья

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.
Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения

Эпидемиология и профилактика

Бойцов С.А. от коллектива исследователей в Российской Федерации
Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA)

Бритов А.Н., Елисеєва Н.А., Деев А.Д., Мирошник Е.В. от имени участников исследования
Необходимо ли учитывать психосоциальные особенности населения при планировании и реализации популяционных профилактических программ?

Константинов В.В., Ерченкова В.Е., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Лельчук И.Н.
Артериальная гипертензия: заболеваемость и смертность среди неорганизованного населения Брянской области

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.
Урапидил: купирование осложненных гипертонических кризов и влияние на функцию почек. Взгляд терапевта

Чичеро А.Ф., Герокарни Б., Ростиччи М., Борги К.
Антигипертензивные и метаболические эффекты комбинации лерканидипина с различными антигипертензивными препаратами в условиях повседневной клинической практики

Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П.
Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма C-677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с хронической артериальной гипертензией у беременных

Инфаркт миокарда

Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.
Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре

Ишемическая болезнь сердца

Давыдов С.И., Тарасов А.А., Емельянова А.Л., Киселева М.А., Бабаева А.Р.
Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца

Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шулдешова Н.В., Федорова М.М.
Фармакокоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца

Contents

Editorial

5 Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.
Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease

Epidemiology and Prevention

11 Boytsov S.A., on behalf of the Russian Federation Working Group
Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results

17 Britov A.N., Eliseeva N.A., Deev A.D., Miroshnik E.V., on behalf of the Study Group
Should psychosocial factors be taken into account when developing and implementing population-level preventive programmes?

23 Konstantinov V.V., Erchenkova V.E., Timofeeva T.N., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Lelchuk I.N.
Arterial hypertension: morbidity and mortality in the non-organized Bryansk Region population

Original articles

Arterial hypertension

28 Arutyunov G.P., Oganezova L.G.
Urapidil: management of complicated hypertensive crises and effects on renal function. Therapist's view

36 Cicero A.F., Gerocarni B., Rosticci M., Borghi C.
Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice

41 Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P.
Hyperhomocysteinemia, C-677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and chronic arterial hypertension in pregnant women

Myocardial infarction

45 Martsevich S.Yu., Ginsburg M.L., Kutishenko N.P., Deev A.D., Fokina A.V., Daniels E.V.
Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality

Coronary heart disease

49 Davydov S.I., Tarasov A.A., Emelyanova A.L., Kiseleva M.A., Babaeva A.R.
New perspectives in immunological diagnostics of coronary heart disease

54 Donetskaya O.P., Tulupova V.A., Shuldeshova N.V., Fedorova M.M.
Pharmacological correction of plasma redox potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure

Кардиомиопатии

Исаханова П.Н., Зияев Ю.Н., Маматкулов Х.А., Назарова М.Х., Махаматова Ш.И.
Изучение агрегационной активности тромбоцитов и влияния на нее бета-адреноблокаторов у больных дилатационной кардиомиопатией

Сердечная недостаточность

Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е.
Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования

Вашурин И.В., Вагнер В.Д., Гуревич К.Г., Гуревич М.В.
Состояние рта при сердечной недостаточности

Шашкова Н.В., Терещенко С.Н., Самойленко Л.Е., Сатлыкова Д.Ф., Герасимов А.М.
Влияние транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на течение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка, по данным радиоизотопной 4D-томоventрикулографии

Мнение по проблеме

Подзолков В.И., Брагина А.Е.
Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия?
Консенсус Консультативного Совета Экспертов

Обзоры литературы

Орлова Я.А., Макарова Г.В., Михайлов Г.В., Агеев Ф.Т.
Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику

Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н.
Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы

Реферативный обзор

Никорандил в клинической практике кардиолога

Информация

Всероссийская научно-практическая конференция “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”
17-18 мая 2012г, г. Москва

Московский международный Форум кардиологов
14-15 июня 2012г, г. Москва

Российский национальный конгресс кардиологов
3-5 октября 2012г, г. Москва

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

Cardiomyopathies

Isakhanova P.N., Ziyaev Yu.N., Mamatkulov Kh.A., Nazarova M.Kh., Makhamatova Sh.I.
Platelet aggregation activity and beta-adrenoblocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy

Heart failure

Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M., Luchinkina E.E.
Taurine effects on the occurrence of cardiac arrhythmias and QT interval dispersion in patients with post-infarction cardiosclerosis and chronic heart failure: a comparative randomised study

Vashurin I.V., Wagner V.D., Gurevich K.G., Gurevich M.V.
Oral health and heart failure

Shashkova N.V., Tereshchenko S.N., Samoylenko L.E., Satlykova D.F., Gerasimov A.M.
Effects of transluminal balloon angioplasty and stenting on the clinical course of ischemic chronic heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: radionuclide 4D tomoventriculography data

Opinion upon problem

Podzolkov V.I., Bragina A.E.
Essential arterial hypertension in women, or female arterial hypertension?

Consensus Statement by the Expert Advisory Committee

Literature reviews

Orlova Yu.A., Makarova G.V., Mikhailova G.V., Ageev F.T.
Heart rate reduction as a therapeutic goal: focus on primary prevention

Mikhin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Khlebodarov F.E., Koltsova O.N.
Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives

Summary review

Nicorandil in clinical cardiology practice

Information

All-Russian Research Conference “Non-communicable diseases and population health in Russia”
May 17-18th 2012, Moscow

Moscow International Forum of Cardiologists
June 14-15th 2012, Moscow

Russian National Cardiology Congress,
October 3-5th 2012, Moscow

Rules for the publication of manuscripts in the scientific peer-reviewed journal “Cardiovascular Therapy and Prevention”

Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения

Оганов Р.Г.^{1,2}, Масленникова Г.Я.^{1*}

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России; ²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Поступила 08/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 5-10

Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease

Oganov R.G.^{1,2}, Maslennikova G.Ya.^{1*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²I.M. Sechenov First Moscow Medical University. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 5-10

Начиная с середины XX века основными причинами смерти населения всех стран мира с высокими, средними уровнями доходов, а в настоящее время и многих стран с низкими уровнями доходов, являются неинфекционные заболевания (НИЗ), среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН), сахарный диабет (СД) и болезни органов дыхания (БОД), второе место — инфекционные заболевания, материнская и перинатальная смертность, болезни, связанные с дефицитом питания, и третьи — внешние причины (ВП): травмы, отравления, несчастные случаи [1]. В 2008г в мире умерли 57 млн. человек (чел.), из которых 36,1 млн. (63,1 %) — от НИЗ; 4 из 5 или 78 % (n=28,2 млн.) смертей от НИЗ приходились на страны со средними и низкими уровнями доходов [2].

В Российской Федерации (РФ) также наибольший вклад в общую смертность (ОС) населения вносят НИЗ, в первую очередь БСК, ЗН, и ВП. В 2009г вклад БСК (n=1137 тыс. или 56,8 % всех смертей), ЗН (n=295 тыс. или 14,7 % всех смертей) и ВП (n=225 тыс. или 11,2 % всех смертей) в ОС составил 83 %, соответственно, у мужчин — 81 %, у женщин — 84 % (таблица 1) [3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами смерти от БСК, их суммарный вклад в смертность от БСК у мужчин и женщин составляет 82,3 % и 85,8 %, соответственно. Необходимо отметить, что абсолютное число смертей от всех БСК и, отдельно, от ИБС и ЦВЗ, у женщин больше, чем у мужчин.

На наиболее трудоспособный возраст — 25-64 лет, приходилось 36,8 % всех смертей насе-

ления страны: 24 % от БСК, 43 % от ЗН и 73 % — ВП; у мужчин эти показатели составляли — 39 %, 46 % и 77 %, у женщин — 12 %, 38 %, 61 %, соответственно. Структура ОС населения 25-64-летнего возраста представлена следующим образом: у мужчин БСК составляют 37,6 %, ЗН — 13,7 %, ВП — 25 %; у женщин БСК — 35,9 %, ЗН — 25 %, ВП — 14,9 %. В этой возрастной группе (гр.), суммарный вклад ИБС и ЦВЗ в смертность от БСК у мужчин составил 74 %, у женщин — 72 %.

Динамика смертности населения наиболее трудоспособного возраста от БСК, ЗН и ВП в РФ за последние три десятилетия (период 1980-2009гг.), представлена в таблице 2 (мужчины) и таблице 3 (женщины) [4]. Ранее было продемонстрировано, что в периоды политических и социально-экономических преобразований в стране наблюдаются быстрые, резкие подъемы и снижения показателей смертности, выраженные в большей степени среди населения трудоспособного возраста [5-7]. Сравнительный анализ показателей смертности можно условно разделить на 3 периода: первый (1980-1989гг.) — период относительной политической и экономической стабильности, второй (1990-1999гг.) — период политических и экономических преобразований: распад СССР, реформы, экономический кризис, и третий (2000-2009гг.) — период адаптации к новым политическим и экономическим условиям (реформам). Необходимо отметить, что в течение всего 30-летнего периода наблюдения у мужчин коэффициенты ОС, смертности от БСК и ЗН были в 2-3 раза, а от ВП в 3-4 раза выше таковых у женщин. Коэффициенты ОС, смертности от БСК и ВП в течение первого периода постепенно

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

Тел.: (495) 624 55 09

[^{1,2}Оганов Р.Г. — ¹главный научный сотрудник, ²зав. кафедрой доказательной медицины, ¹Масленникова Г.Я. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник].

снижались у мужчин и у женщин до таких минимальных значений, которых не удалось достичь в последующие два периода наблюдения. К концу первого периода показатели смертности от ЗН у мужчин несколько повысились, у женщин — в течение всего первого периода практически не менялись. Первая половина второго периода (1990-1994гг.) характеризуется резким ростом смертности, как у мужчин, так и у женщин: ОС — на 67 % и 52 %, от БСК — на 70 % и 62 %, от ВП — более чем в 2 раза, соответственно. При этом смертность от ЗН среди мужского и женского населения в течение всего второго периода практически не меняется. Во второй половине второго периода (1994-1999гг.) у мужчин и женщин происходит постепенное снижение показателей смертности: ОС, БСК и ВП, однако их уровни не достигают тех значений, которые были в начале периода реформ. Показатели смертности от ЗН у мужчин во второй половине второго периода снижаются, у женщин — практически не меняются. Третий период (2000-2009гг.) также можно разделить на 2 части: время (2000-2003гг.), характеризующееся ростом ОС, смертности

от БСК и ВП, и время после 2003г, когда происходит сначала их медленное, а с 2006г — более выраженное снижение, как среди мужчин, так и среди женщин. Однако, несмотря на снижение показателей смертности, следует заметить, что к 2009г у мужчин и женщин показатели ОС, смертности от БСК и ВП пока не достигли своих значений, наблюдавшихся в 1989г. В то же время смертность от ЗН — за весь период наблюдения снизилась среди мужчин и женщин.

Динамика численности населения повторяет тенденции в динамике смертности населения страны. В первый период относительной политической и экономической стабильности наблюдается увеличение численности мужского населения страны на ~ 5 млн. (с 64 млн. чел. до 69 млн. чел. за счет роста численности населения детского и трудоспособного возрастов (таблица 4). В последующие два десятилетия (1990-2009гг.) происходит снижение численности мужского населения почти на 3,5 млн. чел., до 65 млн. чел. в 2009г, в основном за счет снижения численности детского населения: в возрасте 0-4 года — на 2 млн. (34 %) чел. и 5-14 лет — на 4 млн. 364 тыс. (40 %).

Таблица 1

Показатели смертности населения РФ от основных НИЗ и ВП в 2009г

Возраст 0 – ≥85 лет	Мужчины						Женщины					
	Все при- чины (ОС)	БСК			ЗН	ВП	Все при- чины	БСК			ЗН	ВП
		Все	ИБС	ЦВЗ				Все	ИБС	ЦВЗ		
Количество	1млн.42 тыс.	513,5 тыс.	156,9 тыс.	143,8 тыс.	156,9 тыс.	173,1 тыс.	962 тыс.	623,1 тыс.	306,2 тыс.	228,7 тыс.	136,7 тыс.	51,5 тыс.
На 100 тыс. нас. Европейский стандарт	1769,2	921,8	268,0	267,8	268,0	246,3	869,9	524,5	265,4	189,5	133,9	59,3
На 100 тыс. нас. Новый мировой стан- дарт	1414,5	704,8	205,7	202,3	205,7	225,7	677,0	391,8	189,8	140,9	104,8	54,2
Возраст 25-64 лет	Мужчины						Женщины					
	Все при- чины (ОС)	БСК			ЗН	ВП	Все при- чины	БСК			ЗН	ВП
		Все	ИБС	ЦВЗ				Все	ИБС	ЦВЗ		
Количество	529 тыс.	198,8 тыс.	106,9 тыс.	40,2 тыс.	72,7 тыс.	132,6 тыс.	209 тыс.	75,0 тыс.	32,1 тыс.	22,1 тыс.	52,6 тыс.	31,2 тыс.
На 100 тыс. нас. Европейский стандарт	1477,0	573,3	330,2	118,6	212,7	350,5	483,5	173,0	79,2	51,0	120,6	72,9
На 100 тыс. нас. Новый мировой стандарт	1340,0	496,6	265,2	100,8	180,0	344,9	435,3	149,1	62,4	43,3	105,3	71,3

Примечание: БСК (МКБ – 11:115-147), ИБС (МКБ 11:121-129), ЦВЗ (МКБ – 11:133-141), ЗН (МКБ – 11:56-89), ВП (МКБ -11:239-274).

Таблица 2

Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди мужчин 25-64 лет в РФ, 1980-2009гг.

Причины смерти	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Общая	1401,9	1374,1	1338,9	1353,1	1402,8	1290,7	1086,3	1083,0	1103,7	1167,8
БСК	467,9	453,1	449,9	460,6	481,0	453,1	404,0	409,8	406,3	418,9
ЗН	265,7	266,2	270,8	272,1	274,7	276,4	278,6	280,0	284,7	284,6
ВП	417,9	413,2	390,4	387,4	404,1	333,8	231,1	226,9	250,3	296,6
Причины смерти	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Общая	1228,6	1251,3	1416,7	1804,8	2052,7	1921,8	1718,5	1548,0	1497,1	1673,4
БСК	442,5	445,0	489,6	634,9	751,6	687,6	619,9	562,6	547,6	618,4
ЗН	288,1	287,4	286,8	293,6	291,8	280,3	266,8	258,1	253,7	254,9
ВП	320,5	342,1	435,0	588,3	656,5	574,2	499,5	436,7	429,1	476,5
Причины смерти	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общая	1806,2	1862,0	1939,3	1981,7	1932,7	1941,0	1728,4	1598,2	1572,3	1477,0
БСК	675,8	701,0	745,4	773,0	756,7	762,8	673,7	614,8	610,6	573,3
ЗН	252,6	242,8	238,5	233,1	229,6	224,5	217,2	213,7	212,5	212,7
ВП	511,1	535,0	550,9	545,6	529,7	512,7	450,5	411,1	385,4	350,5

Примечание: смертность рассчитана на 100 тыс. населения данной возрастной гр. стандартизованная к Европейскому стандарту.

Таблица 3

Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди женщин 25-64 лет в РФ, 1980-2009гг.

Причины смерти	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Общая	480,7	470,3	459,0	469,6	481,7	463,2	410,1	403,8	403,4	409,6
БСК	183,9	178,7	174,4	181,3	189,3	182,0	161,3	159,3	156,2	155,8
ЗН	132,0	131,7	132,5	133,7	131,4	131,4	131,7	131,2	130,5	130,8
ВП	85,0	80,9	78,2	79,0	82,6	73,1	52,3	49,8	52,6	58,5
Причины смерти	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Общая	421,6	428,6	466,0	571,5	641,8	604,9	550,4	509,6	490,5	535,0
БСК	159,8	162,2	176,0	224,2	258,4	236,5	215,6	198,4	189,4	210,0
ЗН	131,7	131,9	132,7	133,6	137,3	134,7	132,1	130,9	129,4	131,8
ВП	63,0	66,5	84,6	119,7	134,8	118,7	102,9	90,7	88,2	98,3
Причины смерти	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общая	564,0	585,6	611,2	625,1	610,5	610,8	552,9	512,0	506,5	483,5
БСК	224,4	233,6	245,2	252,1	240,7	241,9	212,7	187,9	187,3	173,0
ЗН	129,6	129,1	126,7	126,4	126,7	123,4	121,3	121,1	120,7	120,6
ВП	104,2	110,5	115,7	115,2	111,9	105,3	93,7	83,9	78,3	72,9

Примечание: смертность рассчитана на 100 тыс. населения данной возрастной гр. стандартизованная к Европейскому стандарту.

Следует отметить, что снижение численности мужского населения в раннем детском возрасте (0-4 лет) продолжалось вплоть до 2003г, после чего началось постепенное увеличение численности детей этой возрастной гр. В то же время за этот период увеличилась численность населения старшего возраста, ≥ 65 лет, почти на 2 млн. чел., а численность населения трудоспособного возраста практически не изменилась. Динамика численности женского населения повторяет таковую у мужчин: в период 1980-1989гг. наблюдается рост численности женского населения страны почти на 4 млн. чел., с 74 млн.671 тыс. чел. в 1980г до 78 млн. 426 тыс. чел. в 1989г за счет роста численности населения детского и трудоспособного возрастов (таблица 5). В последующие два десятилетия, в периоды реформ и адаптации к реформам происходит снижение численности женского населения к 2009г до 76 млн. 269 тыс. чел. (на 2,2 млн. чел.), также за счет снижения численности детского населения в возрасте 0-4 лет — на 2 млн. чел. (35 %), и 5-14 лет —

на 4 млн. 364 тыс. чел. (40 %). Снижение численности женского населения в раннем детском возрасте (0-4 лет), как и у мужчин, продолжалось вплоть до 2003г, после чего началось постепенное увеличение численности детей этой возрастной гр. Следует отметить, что в этот же период времени увеличилась численность населения в возрасте ≥ 65 лет на 2,2 млн. чел., и, в отличие от мужчин, численность населения трудоспособного возраста — на 1,2 млн. чел.

Настоящая демографическая ситуация в России обусловлена не только низкими показателями рождаемости, но, и избыточной, преждевременной смертью населения молодого, трудоспособного возраста, прежде всего от НИЗ, среди которых существенную роль играют БСК. Это дает основание считать, что наряду с мероприятиями по повышению рождаемости, необходимо проводить эффективные, долгосрочные, общенациональные меры по снижению частоты распространения НИЗ, в первую очередь БСК. В комплексе

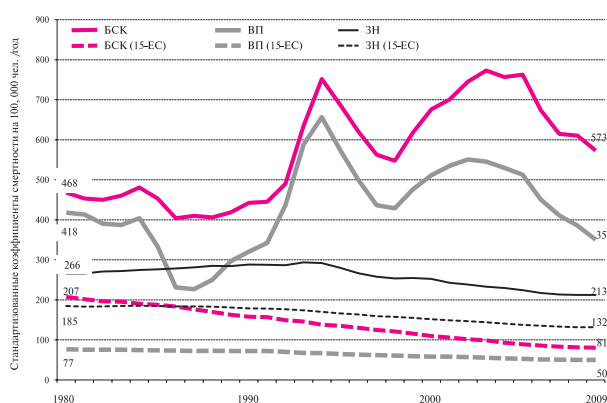


Рис. 1 Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди мужчин РФ и 15 Европейских стран (ЕС-15) в 1980-2009гг. Возраст 25-64 года.

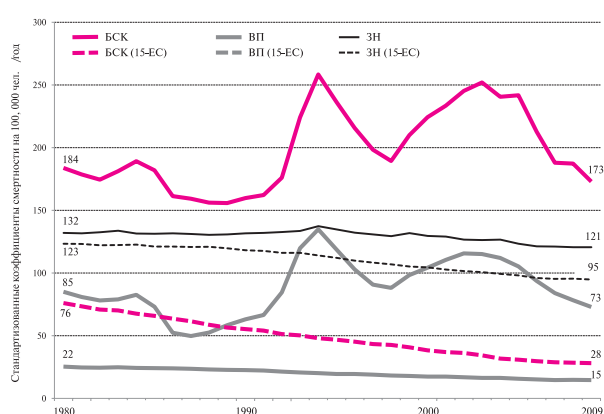


Рис. 2 Динамика смертности от основных НИЗ и ВП среди женщин РФ и 15 Европейских стран (ЕС-15) в 1980-2009гг. Возраст 25-64 года.

Таблица 4

Динамика численности мужского населения РФ в 1980-2009гг.

Возрастные группы (лет)	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
0-4	5421	5464	5536	5667	5808	5913	6024	6135	6157	6058
5-14	9809	9920	10072	10248	10419	10569	10699	10833	11027	11233
25-64	32252	32869	33527	34191	34858	35553	36252	36894	37410	37770
≥65+	3813	3797	3745	3722	3708	3656	3619	3617	3657	3769
0 – ≥85	63813	64231	64700	65246	65807	66359	67003	67720	68391	68904
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
0-4	5877	5407	5214	4766	4370	4048	3765	3550	3431	3310
5-14	11397	11655	11747	11901	11950	11957	11814	11538	11097	10490
25-64	37985	37943	37866	37620	37420	37299	37226	37248	37364	37332
≥ 65	3947	4343	4502	4827	5107	5336	5512	5646	5712	5687
0 – ≥85	69266	69522	69565	69530	69455	69388	69159	68926	68717	68051
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0-4	3232	3238	3239	3298	3400	3566	3659	3767	3888	4018
5-14	9986	9492	8832	8328	7801	7468	7124	6911	6848	6870
25-64	37358	37373	36951	36732	36517	36621	36645	36912	37456	38085
≥ 65	5708	5816	5959	6106	6250	6370	6404	6330	6110	5848
0 – ≥ 85	67678	67533	67114	66720	66267	66383	66006	65783	65679	65641

мероприятий по снижению бремени БСК приоритет должен быть отдан первичной профилактике, т. к. только улучшение диагностики и качества лечения лиц с БСК приведет к увеличению численности больных людей за счет их выявления. Диагностика и повышение эффективности лечения все более увеличивающегося количества больных, следовательно, будет способствовать и увеличению расходов на здравоохранение.

В ранних публикациях отмечалось, что, несмотря на одинаковую структуру смертности, имеются существенные различия в стандартизованных показателях смертности от НИЗ и ВП между РФ и другими экономически развитыми странами Европы, США и Японии, в большей степени выраженности, при сравнении таковых среди населения трудоспособного возраста [6,7]. Различия наблюдаются и в динамике смертности в РФ и экономически разви-

тых странах мира. Например, в 15 экономически развитых европейских странах, вошедших в Европейский Союз до мая 2004г (ЕС-15) смертность от БСК, ВП и ЗН постепенно снижалась в течение всего 30-летнего периода наблюдения среди мужчин (рисунок 1) и женщин (рисунок 2) трудоспособного возраста. В то время как в РФ, как было описано ранее, смертность от БСК и ВП имела резкие колебания, рост и снижение, особенно в период политических и экономических преобразований. В связи с этим, различия в показателях такой смертности в наиболее трудоспособном (25-64 лет) возрасте в 2009г по сравнению с 1980г среди мужчин РФ и ЕС-15 выросли: БСК – в 2-7 раз, ВП – в 5-7 раз (рисунок 1), среди женщин: БСК – 2-6 раз, от ВП – в 4-5 раз (рисунок 2).

Тенденции в смертности отражают не только изменения численности населения, но и изменения

Таблица 5

Динамика численности женского населения РФ в 1980-2009гг.

Возрастные группы	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
0-4	5242	5278	5342	5463	5600	5703	5812	5918	5933	5828
5-14	9508	9601	9734	9893	10061	10226	10370	10509	10700	10899
25-64	37610	38072	38634	39170	39663	40209	40749	41169	41411	41471
≥ 65	10327	10356	10290	10279	10286	10222	10186	10223	10341	10577
0 – ≥85	74671	74990	75364	75810	76253	76672	77155	77664	78103	78426
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
0-4	5639	5169	4978	4535	4147	3839	3573	3370	3259	3142
5-14	11050	11290	11376	11511	11563	11519	11362	11081	10638	10037
25-64	41418	41146	41022	40746	40506	40343	40278	40309	40447	40460
≥ 65	10892	11407	11580	11894	12146	12363	12523	12626	12649	12522
0 – ≥ 85	78649	78756	78748	78619	78488	78386	78214	78012	77816	77118
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0-4	3063	3066	3080	3135	3228	3386	3471	3569	3682	3806
5-14	9543	9063	8447	7960	7450	7138	6809	6605	6540	6553
25-64	40615	40794	40945	40776	40594	40786	40872	41214	41897	42690
≥ 65+	12481	12592	12692	12919	13178	13410	13510	13441	13134	12746
0 – ≥ 85	76822	76853	76996	76733	76423	76731	76481	76332	76277	76269

Таблица 6

Динамика ОПЖ населения с рождения в РФ и 15 Европейских странах (ЕС-15) 1980-2009гг.

Пол	1980		1990		2000		2009	
	РФ	ЕС-15	РФ	ЕС-15	РФ	ЕС-15	РФ	ЕС-15*
Мужчины	61,5	70,6	63,3	73,1	58,4	75,8	61,8	77,2
Женщины	73,1	77,3	73,9	79,8	71,9	81,8	74,2	82,6

Примечание: *Данные для 2008г. The economic and fiscal consequences of ageing, with special focus on health and long term care. Bartosz Przywara European Commission, DG ECFIN Ageing and Haemophilia-ЕHC Roundtable of Stakeholders. Brussels, 23 February 2010. Источники: <http://www.demographic-research.org/volumes/Vol.20/8/doi:10.4054/DemRes.2009.20.8>.

в ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) с рождения. В таблице 6 представлена динамика ОПЖ у мужчин и женщин РФ и ЕС-15 за 30-летний период. Показатели ОПЖ мужчин и женщин в РФ увеличились в первый период (1989-1990гг.). Во второй период (1990-2000гг.) показатели ОПЖ резко снизились: на 5 лет у мужчин и на 2 года — у женщин; в третий период они вновь повысились, у мужчин — на 3,4 года, у женщин — на 2,3 года. У мужчин ОПЖ пока не достигла уровня 1990г — начала политических и экономических преобразований. В отличие от РФ, ОПЖ мужчин и женщин стран ЕС-15 за период наблюдения постоянно увеличивалась, достигнув в 2009г 77,2 лет для мужчин и 82,6 лет — для женщин, что на 6,6 лет и 5,3 лет, соответственно, больше, чем в 1980г. Тенденции в изменениях ОПЖ мужчин и женщин РФ и ЕС-15 за 30-летний период привели к увеличению различий в показателях ОПЖ между странами: у мужчин с 9,1 лет в 1980г до 15,4 лет в 2009г, у женщин — с 4,2 лет до 8,4 лет, соответственно.

Заключение

В начале 21-го столетия лидирующей причиной смерти населения всех стран с высокими и средними уровнями доходов и отдельных стран с низкими уровнями доходов остаются НИЗ, в первую очередь,

БСК. В этом отношении Россия не является исключением, в стране БСК также занимают первое место среди причин смертности населения. Однако по динамике смертности и стандартизованным показателям на 100 тыс. населения РФ заметно отличается от многих экономически развитых стран, в частности стран Западной Европы. В настоящее время общепризнано, что высокая распространенность БСК во многом обусловлена особенностями образа жизни и связанными с ним ФР: курение, нездоровое питание, низкая физическая активность (НФА), злоупотребление алкоголем, приводящим к высокой распространенности среди населения АГ, ГХС, СД и ожирения (Ож), способствующих развитию и прогрессированию основных БСК. Резкие колебания смертности от БСК и ВП в периоды социально-экономических преобразований в РФ, скорее всего, обусловлены психосоциальными факторами, т. к. существенного роста других ФР в эти периоды не наблюдалось. Определены 7 ведущих ФР, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения РФ, среди которых, повышенное артериальное давление (АД) (35,5 %), ГХС (23 %), курение (17,1 %), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (12,9 %), Ож (12,5 %), злоупотребление алкоголем (11,9 %), и НФА (9 %) [8]. Эти же ФР определяют потери здоровых лет жизни, вследствие

нетрудоспособности: злоупотребление алкоголем (16,5 %), повышенное АД (16,3 %), курение (13,4 %), ГХС (12,3 %), Ож (8,5 %), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (79 %), НФА (4,6 %) [8].

Поэтому, при проведении профилактических мероприятий основные усилия следует направить на оздоровление образа жизни и снижение уровней вышеуказанных ФР. Анализ причин существенного уменьшения смертности от КБС во многих странах показал, что вклад оздоровления (изменения образа жизни) и снижения уровней ФР в уменьшение такой смертности составляет от 44 % до 60 % [9]. В том же анализе было показано, что вклад лечения больных в снижение смертности от БСК также достаточно высок и составляет от 23 % до 47 %. Поэтому повышению качества оказания медицинской помощи больным следует уделять большое внимание.

Опыт зарубежных стран показывает, что постоянное снижение смертности, увеличение ОПЖ

и численности населения в этих странах связано с ростом как благосостояния населения, так и с проведением крупномасштабных первичных и вторичных профилактических мероприятий, ведущих к снижению уровней ФР заболеваний и улучшению эффективности лечения [9,10]. В одной из первых работ посвященной анализу динамики смертности от БСК в РФ, также было высказано мнение, что “трудно ожидать устойчивого снижения смертности от ССЗ в России, до тех пор, пока мы не достигнем стойкого улучшения экономической ситуации в стране вместе с повышением благосостояния населения” [5]. Сейчас можно предположить, что с улучшением благосостояния населения РФ, которое, несомненно, отразится и на образе жизни, и на качестве медицинской помощи, будет происходить дальнейшее сокращение смертности от НИЗ, в первую очередь, от БСК, и увеличение ОПЖ, наблюдаемое после 2003г.

Литература

1. www.who.int/entity/gho/ncd/mortality_morbidity/en/21k
2. WHO. Cause-specific mortality: regional estimates for 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/indexs.htm
3. Демографический ежегодник России. Официальное издание 2010. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). ISBN 978-5-89476-295-1. М., 2010.-525.
4. European Mortality Database. Mortality indicators by 67 causes of death, age, sex. HFA-MDB. Updated July 2011.
5. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease mortality in the Russian Federation during the second half of the 20th century. CVD Prevention 1999; 2(1): 37-43.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(8): 7-14.
8. Patricio V. Marquez. Dying Too Young. Addressing Premature Mortality and Ill Health Due to Non-Communicable Diseases and Injuries in the Russian Federation (Summary) 2005.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Expanding the Decrease in the U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. The New Engl J Med 2007; 256(23): 2388-98.
10. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. Circulation 2004; 109: 1101-7.

Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA)

Бойцов С.А. от коллектива исследователей в Российской Федерации*

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины"

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Введение. Общеизвестно, что уровень распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них в Российской Федерации (РФ) очень высок. Отдельные аспекты контроля факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и практики работы врачей изучались в целом ряде исследований; практика первичной профилактики ССЗ изучена в меньшей степени. EURIKA (NCT00882336) – многоцентровое, международное, перекрестное исследование с участием 12 стран. На территории РФ для участия в этом исследовании были зарегистрированы 604 пациента в 26 лечебно-профилактических учреждениях.

Материал и методы. В исследование в произвольном порядке включали пациентов, пришедших на обычный прием к врачу. Популяция субъектов исследования была представлена пациентами > 50 лет с наличием, как минимум, одного дополнительного фактора риска (ФР) без предшествующих сердечно-сосудистых событий (ССС) или госпитализации в связи с СССР, которые регистрировались в структурах первичного звена здравоохранения или поликлиниках при стационарах.

Результаты. В российской выборке 81,5 % пациентов были < 5 лет (средний возраст 58,3±7,3). Доля женщин среди всех пациентов российской выборки составила 68,2 %. Средний индекс массы тела был равен 29,6±5,1 кг/м², а средняя окружность талии – 96±14,0 см. Более половины пациентов (54,5 %) имели недостаточный уровень физической активности. Потребление алкоголя составило 1,8±3,9 ед./нед.; доля курильщиков – 25,5 %, а доля бывших курильщиков – 15,4 %. Средний уровень систолического артериального давления

(АД) – 136,5±17,5 мм рт.ст., а диастолического АД – 84,3±11 мм рт.ст.; артериальная гипертензия (АГ) имела место у 80,5 % российских пациентов. Распространенность гипертрофии левого желудочка составила 14,3 %, а микроальбуминурии лишь 0,7 %. Семейный анамнез ранних ССЗ был выявлен у 37,9 %, дислипидемия (ДЛП) – у 50,5 %, сахарный диабет – у 15,7 % от общей выборки. 85,4 % пациентов с АГ получали антигипертензивную терапию, при этом целевой уровень АД был достигнут лишь у 35,9 % пациентов. Только 49,8 % пациентов с ДЛП получали гиполипидемическую терапию, из них лишь у 24,3 % были достигнуты целевые уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Заключение. Фактическими главными субъектами профилактических мер являются женщины раннего пенсионного возраста, страдающие АГ, с низким и умеренным ССР по SCORE, и активно обращающиеся за медицинской помощью. Между тем в наибольшей степени подвержены рискам сердечно-сосудистых осложнений пациенты – мужчины > 40 лет трудоспособного возраста, имеющие другие особенности структуры ФР; они крайне редко активно обращаются за медицинской помощью и поэтому фактически не попадают в эту систему мер профилактики ССЗ.

Ключевые слова: факторы риска, профилактика, первичная медико-санитарная помощь, Российская Федерация, Европейские страны.

Поступила 19/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 11-16

Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results

Boytsov S.A., on behalf of the Russian Federation Working Group*
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Background. In the Russian Federation (RF), the prevalence of cardiovascular disease (CVD) and CVD mortality levels are very high. Selected aspects of cardiovascular risk factor (RF) control and preventive activity of healthcare professionals have been investigated in numerous studies; however, relatively little research has been done in the area of primary CVD prevention. The EURIKA Study (NCT00882336) is a multi-centre international cross-sectional study which involved 12 countries. In the RF, 604 patients were enrolled in the study at 26 clinical centres.

Material and methods. The participating patients were recruited during routine clinical visits. The study population included primary care and ambulatory patients aged over 50 years, with at least one additional RF, but without previously registered CVD events or CVD hospitalisations.

Results. In the Russian sample, the proportion of patients under 65 years was 81,5% (mean age 58,3±7,3 years). The proportion of women was 68,2%. Mean levels of body mass index and waist circumference

were, respectively, 29,6±5,1 kg/m² and 96±14,0 cm. More than a half of the patients (54,5%) reported low levels of physical activity. Weekly alcohol consumption was 1,8±3,9 drinks; 25,5% of the patients were current smokers, and 15,4% were ex-smokers. Mean levels of systolic and diastolic blood pressure (BP) were 136,5±17,5 and 84,3±11 mm Hg, respectively. The prevalence of arterial hypertension (AH) was 80,5%, left ventricular hypertrophy – 14,3%, and microalbuminuria – only 0,7%. Family history of premature CVD, dyslipidemia (DLP), or diabetes mellitus was reported by 37,9%, 50,5%, and 15,7%, respectively. Among AH patients, 85,4% received antihypertensive therapy, but only 35,9% achieved target BP levels. Only 49,8% of DLP patients received lipid-lowering therapy, with target levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol achieved in 24,3%.

Conclusion. Currently, the main target group for cardiovascular prevention in the Russian Federation is represented by women of early

© Бойцов С.А., 2012

e-mail: prof-boytsov@mail.ru

[Бойцов С.А. – директор].

retirement age, with AH and low or moderate SCORE risk levels, who actively seek medical help. However, the highest risk of CVD events is observed in working-age men over 40 years, who rarely seek medical help and, therefore, are not covered by cardiovascular prevention measures.

Несмотря на отчетливые успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большинстве Европейских стран, в целом ситуацию взятой под контроль считать нельзя. Ежегодно в европейских странах от ССЗ умирает ~ 4,3 млн. человек [1]. В странах Средиземноморья на фоне существенного увеличения продолжительности жизни приведенный по возрасту уровень смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) остается весьма низким, однако абсолютное число смертей по причине этой патологии за счет лиц пожилого и старческого возрастов увеличивается [2]. В основном проблема смертности от ССЗ безусловно касается стран Восточной Европы и главным образом России и Украины, где уровень смертности очень высокий, а темп его снижения пока нельзя считать достаточным.

Большая часть успеха (в среднем ~ 55 %) в снижении смертности от ССЗ в целом ряде стран: Финляндии, Швеции, США, Новой Зеландии, Италии, а также Уэльсе и Шотландии, была обусловлена уменьшением числа ФР за счет мер, принимаемых на популяционном уровне. Однако вклад лечебных мероприятий, реализуемых главным образом на индивидуальном уровне в отношении лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), был весьма существенным, в среднем ~ 37 %, (8 % вклада были обусловлены неопределенными факторами) [3]. В связи с этим роль первичного звена здравоохранения, где главным образом реализуется механизм выявления ФР и их коррекция, чрезвычайно важна, и, соответственно, эффективность работы этого звена требует регулярной оценки.

Большая часть имеющейся информации о контроле ФР касается пациентов с доказанными ССЗ или пациентов с высоким ССР, в т.ч. среди больных сахарным диабетом (СД) [4]. При этом такие исследования как REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) registry или EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) показали высокую распространенность ФР (главным образом связанных с образом жизни) и явную недостаточность их контроля (причем при отсутствии отчетливой положительной динамики с 1995г) как среди амбулаторных пациентов, так и среди больных, госпитализированных по поводу атеротромботических осложнений [5-7]. Практически единственным международным исследованием, определяющим качество оценки и коррекции ФР ССЗ в первичном звене здравоохранения у пациентов с высоким риском (≥ 10 % риск смерти от ССЗ или ≥ 3 ФР), было исследование ЕРА

Key words: Risk factors, prevention, primary healthcare, Russian Federation, European countries.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1):11-16

Cardio (European Practice Assessment of Cardiovascular risk management) [8]. На настоящий момент нет достаточной информации, каким образом в реальной клинической практике реализуются Европейские рекомендации по профилактике ССЗ [9], центральным элементом которых является оценка риска по системе SCORE.

В США > 10 лет тому назад было организовано исследование, которое показало, что основными причинами, препятствующими проведению врачами первичного звена полноценных профилактических мер, являются следующие: незнание факта существования рекомендаций, неумение ими пользоваться, несогласие с отдельными их положениями, отсутствие информации об эффективности предпринимаемых мер, а также ряд объективных обстоятельств, таких как дефицит времени, отсутствие экономической заинтересованности и т. д. [10].

С учетом этих обстоятельств было организовано исследование EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice) [11], призванное оценить состояние первичной профилактики ССЗ в 12 странах Европы: Австрии, Бельгии, Великобритании, Германии, Греции, Испании, Норвегии, Российской Федерации (РФ), Турции, Франции, Швеции, Швейцарии, различающихся по климатогеографическим условиям, уровню экономического развития и принципам организации медицинской помощи населению.

Материал и методы

Исследование состояло из двух основных блоков. Первый блок предполагал изучение методом анкетирования характеристик деятельности 809 специалистов, занимающихся в своей ежедневной практике вопросами профилактики ССЗ. Второй блок предполагал у включенных в исследование этими специалистами 7641 пациентов > 50 лет без доказанных ССЗ: нестабильная и стабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), госпитализации по поводу ССЗ, но имеющих, как минимум, 1 классический ФР, изучение структуры этих ФР, а также способов и качества их коррекции. Для этих целей помимо данных опроса и осмотра пациентов по единому протоколу в центральной лаборатории определялись уровни липидов плазмы крови, апополипротеинов (апо), гликированного гемоглобина крови и провоспалительных маркеров. Пациентов обследовали в период с мая 2009г по январь 2010г.

Для участия в исследовании отбирались специалисты, работающие в структурах первичного звена здравоохранения (primary care centers, т. е. в кабинетах врачей общей практики, семейных врачей или поликлиниках независимых от стационаров) или в поликлиниках при стационарах. Отбор специалистов для участия в исследовании (за исключением России) осуществлялся через систему The OneKey

database (http://www.cegedim.com/corporate/cegedim_eng/cegedimdendrite.htm). Отбор предполагал рандомизацию специалистов по полу, возрасту и специальности.

Результаты

Из 94 отобранных в России специалистов 4,3 % оказались врачами общей практики (минимальное число среди всех участвовавших в исследовании врачей); 18,2 % составляли терапевты (internal medicine), а 39,8 % — кардиологи (самый высокий показатель среди всей врачебной выборки исследования), 3,2 % — эндокринологи-диабетологи и 2,2 % — врачи других специальностей. Учреждение первичного звена здравоохранения (primary care centers) являлось *основным* местом работы у 44,1 % российских врачей. В 92,5 % случаев прием осуществлялся в первичном звене городов (максимальное число во всей врачебной выборке).

Представленные данные, безусловно, отражают специфику организации первичного звена медицинской помощи, однако, скорее всего не в полной мере. В частности, в российской выборке врачей обращает на себя внимание очень большая доля кардиологов (39,8 %) среди всех специалистов, тогда как, согласно данным Росстата, общее соотношение терапевтов и кардиологов в РФ составляет 6,7:1, а доля больных, принимаемых кардиологами в поликлиниках, равна не более 3-4 % от общего числа всех посещений. Кроме того, в крупных и малых городах России проживает 62,5 %, тогда как в исследовании 92,5 % специалистов осуществляли прием именно в городах.

Включение в исследование пациентов без доказанных ССЗ осуществлялось при наличии у них хотя бы одного ФР, представленного в таблице 1.

Средний возраст российских пациентов составлял наименьшее количество лет среди всей выборки исследования (таблица 2).

В российской выборке 81,5 % пациентов были < 65 лет. Доля женщин среди всех пациентов российской выборки составила 68,2 %. Средний индекс массы тела (ИМТ) у российских пациентов был равен $29,6 \pm 5,1$ кг/м², а средняя окружность талии (ОТ) — $96 \pm 14,0$ см. Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $136,5 \pm 17,5$ мм рт.ст. По распространенности АГ Россия оказалась на 3 месте среди стран, участвовавших в исследовании EURIKA. Дислипидемия (ДЛП) имела место у половины включенных в исследование пациентов в российской выборке. СД был выявлен у 26,8 % пациентов — это самый низкий показатель в совокупной выборке исследования.

Семейный анамнез ранних ССЗ имел место в среднем у 37,9 % (максимальный показатель во всей выборке). Низкий и умеренный уровень физической активности (ФА) имели 12,6 % и 54,6 % российских пациентов, соответственно. Среднее потребление алкоголя составило $1,8 \pm 3,9$ ед./нед. Начальное/первичное образование отсутствовало в РФ у минималь-

ного числа пациентов (1,5 %) среди всей популяции исследования. Одинокое проживание отмечено у 12,2 %. Высокий суммарный ССР по шкале SCORE был у 14,6 % российских пациентов.

Из дополнительных факторов ССР оценивалось соотношение концентраций апо В и апо А1 (АпоВ/АпоА1) и концентрация С-реактивного белка, определяемого высокоспецифичным методом (вЧСРБ). В среднем в российской выборке величина соотношения АпоВ/АпоА1 оказалась < 1 и составила $0,77 \pm 0,22$. Интересен тот факт, что средняя концентрация вЧСРБ у российских пациентов оказалась выше порогового значения 2 мг/л и составила $4,52 \pm 7,77$.

Поражение органов-мишеней АГ в исследовании оценивалось по факту наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), определяемой с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ), а также по факту микроальбуминурии (МАУ). В среднем во всей выборке ГЛЖ по данным ЭхоКГ определяли у 5,1 % пациентов, а по данным ЭКГ — у 4,1 %. При этом ГЛЖ обнаруживалась в РФ — по данным ЭхоКГ у 14,3 % пациентов, а по данным ЭКГ у 27,6 %. Обращает на себя внимание не только очень высокая частота диагностики ГЛЖ в сравнении с другими странами в российской выборке, но и более частое определение ГЛЖ с помощью менее чувствительного метода ЭКГ. В то же время МАУ у пациентов в РФ обнаруживали реже всех стран — только у 0,7 % пациентов, тогда как в среднем у 3,7 % пациентов.

Таким образом, для российской выборки пациентов в сравнении с выборками пациентами других стран было характерно:

- наименьший возраст;
- наибольшая доля женщин;
- близкая к максимальной доля больных АГ;
- наименьшая доля больных СД;
- наименьшая доля курящих;
- наибольшая частота выявления семейного анамнеза ранних ССЗ;
- наибольшая частота обнаружения ГЛЖ (по данным ЭхоКГ и ЭКГ);
- наименьшая частота выявления МАУ;
- наименьшая степень потребления алкоголя;
- наименьшая доля лиц с отсутствием начального/первичного образования;
- наименьшая доля лиц с высоким ССР по шкале SCORE.

Согласно результатам анкетирования 69,3 % врачей, участвовавших в исследовании, заявили, что они определяют у своих пациентов суммарный ССР (чаще это делают российские врачи — 95,7 %). О повторном определении ССР у своих пациентов в процессе лечения в российской выборке сообщило наименьшее число врачей (1,4 %). При этом 82,4 % врачей в РФ осознают, что системы стратификации риска имеют свои ограничения. В подав-

Таблица 1

Факторы ССР, используемые для включения пациентов в исследование

ДЛП	ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) или ХС ЛВП $< 1,036$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, $< 1,30$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или гиполипидемическая терапия
АГ	САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или АГТ
Курение	Курение в настоящее время или в прошлом (не менее 100 сигарет за всю жизнь)
СД	Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или сахароснижающая терапия (инсулин или пероральные препараты)
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ² Или ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин

Примечание: ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 2

Социально-демографические и клинические характеристики
российских пациентов в исследовании EURICA

	РФ, n=604	Общая выборка, n=7641
Возраст, среднее $\pm$ SD	58,3 $\pm$ 7	63,2 $\pm$ 9
Мужчины, %	31,8	48,4
Курильщики, %	40,6	48,4
Курильщики в настоящее время, %	25,2	21,3
Бывшие курильщики, %	15,4	27,1
АГ, %	80,5	72,7
ДЛП, %	50,5	57,7
СД 2 типа, %	15,7	26,8
Ожирение, %	56,6	43,5
Отсутствие ФА, %	12,6	19,8
Низкая ФА, %	54,6	50,2
Высокий риск ССЗ, %	14,6	33,5

ляющем большинстве случаев они полагают, что существующие системы стратификации недооценивают реальный ССР. Для контроля сердечно-сосудистых факторов 98,9 % врачей в России используют клинические рекомендации. Для определения величины ССР российские врачи использовали шкалу SCORE чаще своих коллег из других стран: в 87,6 % случаев по сравнению со средним показателем 52,4 % в общей выборке. Фремингемскую шкалу оценки риска применяли 15,8 % врачей из России (в среднем в общей выборке – 34,5 %).

В российской выборке 29,8 % врачей были удовлетворены качеством контроля факторов ССР. При этом 58,2 % российских врачей полагают, что их пациенты в достаточной степени осознают наличие у них факторов ССР (самый низкий показатель среди участвовавших в исследовании врачей).

Таким образом, для выборки врачей из РФ в сравнении с выборками врачей других стран, принимавших участие в исследовании, характерны:

- наиболее высокая частота определения суммарного ССР;
- наименьшая частота повторного определения суммарного ССР;

- высокая частота осознания ограничений систем стратификации суммарного ССР (82,4 %), главным образом за счет недооценки его реальной величины;
- наибольшая частота использования клинических рекомендаций для контроля сердечно-сосудистых ФР;
- наибольшая частота использования шкалы SCORE;
- наименьшая удовлетворенность качеством контроля факторов ССР;
- наименьшая степень уверенности в том, что пациенты в достаточной степени осознают наличие у них факторов ССР.

Согласно результатам настоящего исследования 85,4 % пациентов с АГ в российской выборке получали антигипертензивную терапию (АГТ) (в среднем в общей выборке – 94,2 %). При этом целевой уровень АД: САД < 140 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт.ст.) был достигнут чуть реже, чем в среднем в общей выборке – у 35,9 % и 38,8 % пациентов, соответственно.

Для лечения АГ врачи в РФ чаще использовали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – у 54,5 % пациентов (в среднем в общей

выборке частота применения ИАПФ составила 34,4 %). На втором месте по частоте назначения находились диуретики (Д) — 36,6 % (в среднем в общей выборке — 43,1 %). Третье место по частоте назначения заняли β -адреноблокаторы — 33,3 % (в среднем в общей выборке — 32,1 %). Наконец, на четвертом месте находились блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — 15,4 % (в среднем в общей выборке — 38,2 %). Остальные группы препаратов использовались в 2,2 % случаев (в среднем в общей выборке — 7,5 %).

Согласно результатам исследования EURIKA только 49,8 % пациентов в выборке России получали медикаментозную терапию для лечения ДЛП и атеросклероза, что существенно реже, чем в среднем в общей выборке (74,4 %). При этом целевой уровень общего холестерина (ОХС) (<5 ммоль/л) был достигнут тоже значительно реже — в 27,6 % и 43,7 % случаев соответственно. Одновременное достижение двух целевых показателей — ОХС <5 ммоль/л, а ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) <3 ммоль/л, наблюдалось примерно с такой же частотой — в 24,3 % и 41,2 % случаев, соответственно.

Для лечения ДЛП и атеросклероза российские врачи чаще использовали аторвастатин — 20,2 % (в среднем в общей выборке — 19,1 %). Симвастатин и розувастатин применяли примерно с равной частотой — 11,8 % и 10,9 %, соответственно (в среднем в общей выборке 35,9 % и 7,3 %, соответственно). Остальные статины (правастатин, ловастатин, флувастатин) в российской выборке применялись у 1,5 % пациентов (в среднем в общей выборке — у 7,4 % пациентов). Фибраты и эзетимиб назначали российские врачи одинаково редко — в 1,2 % случаев (в среднем в общей выборке в 5 % и 3,4 % случаев, соответственно). Никотиновая кислота для лечения пациентов в РФ не назначалась вообще, в общей выборке тоже крайне редко — у 0,1 % пациентов. Наконец, комбинированная терапия ДЛП и атеросклероза в РФ использовалась у 2,8 % пациентов, а в общей выборке еще реже — у 1,5 % пациентов.

Российские врачи 97,7 % пациентам с ожирением давали рекомендации по изменению образа жизни или назначали медикаментозные средства для снижения МТ — в общей выборке в среднем 92,2 %. При этом снижения ИМТ <30 кг/м² удавалось добиться в 23,3 % случаев; в общей выборке в среднем 24,7 %. Уменьшения ОТ $<102/88$ см удавалось добиться гораздо реже — только у 5,9 % пациентов; в общей выборке в среднем 6,8 %.

Обсуждение

Таким образом, анализ показывает, что российская выборка в исследовании EURIKA была сформирована достаточно типичными посетителями городских поликлиник — женщинами раннего пенсионного возраста, пришедшими на прием к терапевту или кардиологу по поводу АГ, у которых ССР главным образом определялся

повышенным АД, семейным анамнезом ранних ССЗ и ГЛЖ. Очень высокая частота диагноза ГЛЖ среди российских пациентов по сравнению с другими странами может объясняться более высокой распространенностью АГ в выборке из РФ.

У абсолютного большинства российских пациентов (85,4 %) был низкий и умеренный ССР по SCORE, несмотря на то, что у 80,5 % пациентов имела место АГ, а у 50,5 % была диагностирована ДЛП.

С учетом представленной выше информации можно сделать вывод, что российские участковые терапевты и врачи-кардиологи поликлиник чаще своих коллег из других стран определяют суммарный ССР у пациентов, используя для этого главным образом шкалу SCORE, осознавая ограничения действующих систем стратификации в силу недооценки истинной величины риска с их помощью; при этом российские врачи, работающие в первичном звене системы здравоохранения, будучи менее своих зарубежных коллег удовлетворенными качеством контроля факторов ССР, крайне редко повторно определяют величину этого риска у своих пациентов для контроля эффективности лечения.

Кроме того российские врачи в отличие своих зарубежных коллег для лечения АГ существенно чаще использовали ИАПФ и реже БРА и несколько реже добивались достижения целевого уровня АД. В свою очередь для лечения ДЛП и атеросклероза российские врачи значительно реже своих зарубежных коллег назначали гиполипидемические препараты и соответственно реже добивались целевых уровней ОХС и ХС ЛНП. Пациентам из России в сравнении с общей выборкой пациентов существенно реже назначался симвастатин, тогда как остальные статины использовались примерно с одинаковой частотой. Российские врачи также реже назначали фибраты и эзетимиб.

В целом 55,4 % врачей из России, принимавших участие в данном исследовании, согласно результатам опроса удовлетворены существующей системой мер первичной профилактики ССЗ в стране (в общей врачебной выборке этот показатель составил в среднем 47,4 %). Среди основных причин неудовлетворенности системой первичной профилактики российские врачи, также как и их коллеги в общей врачебной выборке, в порядке убывания значимости расположили следующие причины: перегруженность врачей работой, недостаточность финансирования, отсутствие заинтересованности. Системой мер вторичной профилактики ССЗ в России удовлетворены 77,4 % опрошенных врачей (в среднем в общей врачебной выборке — 69,2 %). Среди причин неудовлетворенности системой вторичной профилактики врачи из РФ на первое место поставили перегруженность работой и недостаточность финансирования, а также среди причин часто называлось отсутствие заинтересованности (стимулов для врачей).

Ограничения

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Во-первых, популяция исследования представляла собой отобранную группу субъектов и не может быть экстраполирована на население в целом. В российской выборке преобладали женщины. Кроме того, получение информированного согласия пациента могло обусловить отбор более мотивированной популяции по сравнению с не пожелавшими участвовать в исследовании, приводя к положительному смещению. Та же систематическая ошибка применима и к участвующим врачам. Выборка пациентов и врачей была представлена жителями 3 крупных городов (Москвы, Санкт-Петербурга и Краснодара). Этими ограничениями могут объясняться некоторые неожиданные результаты: низкая распространенность СД, низкая степень курения и потребления алкоголя и достаточно хороший уровень контроля ДЛП.

Выводы

В завершение необходимо отметить, что результаты исследования EURIKA действительно отражают то, как реально осуществляется в РФ первичная и вторичная профилактики ССЗ

в рамках первичной медико-санитарной помощи. Результаты данного исследования показывают, кто действительно является главным субъектом этих мер, а именно, это женщины раннего пенсионного возраста, страдающие АГ с низким и умеренным ССР по SCORE и активно обращающиеся за медицинской помощью. В то же время, к сожалению, та часть населения страны, которая в наибольшей степени подвержена рискам сердечно-сосудистых осложнений, а именно мужчины > 40 лет трудоспособного возраста, имеющие другие особенности структуры ФР, крайне редко активно обращаются за медицинской помощью и поэтому фактически не попадают в эту систему мер профилактики ССЗ.

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что существующая система медицинской профилактики ССЗ в России нуждается в совершенствовании.

Спонсоры

Настоящее исследование финансировалось компанией «АстраЗенека». Автор имел полный доступ ко всем данным, и несет конечную ответственность за содержание настоящей рукописи и решение о представлении таковой к публикации.

Литература

- Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. <http://www.ehnheart.org/content/SectionIntro.asp?level0=1457&docid=4345>
 - Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Villar Álvarez F, Banegas JR. Critical review and proposals for improvement of the health information systems on cardiovascular diseases in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 302-11.
 - Chiara AD, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009; 30: 1027-9.
 - Rodríguez-Artalejo F, Guallar E, Borghi C. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA). *BMC Public Health* 2010; 10: 382.
 - Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
 - Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-37.
 - Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40.
 - Wensing M, Ludt S, Campbell S, et al. on behalf of the EPA Cardio Project Group: European Practice Assessment of Cardiovascular risk management (EPA Cardio): protocol of an international observational study in primary care. *Implement Sci* 2009; 4(1): 3.
 - 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 by invited experts): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
 - Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-65.
 - Rodríguez-Artalejo F, Guallar E, Borghi C. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA) *BMC Public Health* 2010; 10: 382.
- *Коллектив исследователей в Российской Федерации (г. Москва: Фофанова Т.В., Середина Е.М., Плисюк А.Г., Басинкевич А.Б., Смирнова М.Д., Цыбульская Т.В., Жукова Н.В., Евдокимова А.Г., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Ложкина М.В., Андреевская Е.М., Лазарев А.В., Ивлева А.А., Кисляк О.А., Постникова С.Л., Мышляева Т.О., Малышева Н.В., Касатова Т.Б., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Нестеренко О.И., Харькова М.С., Щикота А.М., Дроздова Ю., Лерман О.В., Малышева А.М., Чернявская Т.К., Месхидзе Е.Б., Крохина Е.В., Зенчук Е.С., Маркова О.М., Грацианский Н.А., Доборджинидзе Л.М., Маркова М.А., Багманова Н.Х.; г. Санкт-Петербург: Зобенко И.А., Лафишева Ф.Р., Никонов В.О., Ельцина Е.Н., Соколова Н.А., Шестаков В.Н., Щербак Т.М., Слободюк И.В., Кириллова А.В., Покровский В.С., Чудновцева И.А., Демченко С.Е., Воронцова Е.А., Степанова С.О., Квасова О., Михайлова И.Е., Шурыгина В.Д., Яковлева О.И., Афонина И.Ю., Михайлова Н.П., Овчинникова М.В., Фомина С.Н., Пулатова Е.Н., Лозовая Т.А., Пеякович И.С., Омельченко М.Ю., Горлова И.А., Апарина И.В., Велеславова О.Е., Савельев А.А., Батунова М.А., Сокуренок Н.С., Крятова Т.В., Гордеева М.В., Берман М.В., Константинов В.О., Павлова Я.Р., Будылина Е.П., Беликов А.В., Барабанова Н.Г.; г. Краснодар: Бугаец Л.Г., Кречунова Т.Н., Марич И.Н., Черныш В.Н., Ивочкина М.И., Чашина О.И., Свистунова Л.Н., Клименко Н.В., Кульчинская О.В., Дерябина Е.С., Кожевникова Ю.В., Бородин Н.П., Александрова В.Н., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Щербак М.Ф.; г. Крымск: Дмитренко И.Э.).

Необходимо ли учитывать психосоциальные особенности населения при планировании и реализации популяционных профилактических программ?

Бритов А.Н.¹, Елисеева Н.А.¹, Деев А.Д.¹, Мирошник Е.В.² от имени участников исследования*

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия;

²Федеральный медико-биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия

Цель. Оценить социальный статус и некоторые психологические характеристики в ряде организованных популяций в 5 типичных регионах – городах России, а также сопоставить выявленные результаты с традиционными ФР и хроническими заболеваниями.

Материал и методы. Были обследованы в 2009/2010 гг. представительные выборки из организованных популяций 5 городов России. Всего обследовано – 2227 человек, 1336 женщин и 891 мужчина. Для оценки здоровья использовали опросники с целью выявления социально-экономического статуса (СЭС), соматического и психологического состояния здоровья: индекс жизненного стиля (ИЖС) – механизмы психологической защиты (МПЗ), социальной адаптации, саногенной рефлексии, шкала психотизма Айзенка и нравственный потенциал развития личности, синдром эмоционального выгорания, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), PSS (интегральный международный вопросник на выявление стресса), измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, окружности талии, бедер.

Результаты. Лица с высшим образованием составляли от 82 % в Нальчике до 29,3 % в г. Омске. Самооценка уровня благосостояния оказалась низкой у значительной части обследованных лиц: от 10,4 % и 13 % до 40,4 %. Артериальная гипертензия была выявля-

на – от 1,29 % и 1,64 % у мужчин и женщин в возрасте 25-34 лет до 60 % и 75,8 % в 65-74 лет. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) обнаружено более чем у половины обследованных лиц во всех социальных группах. При простой кросс-табуляции, когда объединили все МПЗ в их негативных значениях, была обнаружена высоко достоверная связь ИЖС (не норма) с большинством перенесенных соматических заболеваний ($p < 0,001$) и психическими расстройствами ($p < 0,007$). У женщин негативные проявления МПЗ выражены достоверно в большей степени, чем у мужчин ($p < 0,007$). При анализе по возрастам выявлено, что в возрасте < 50 лет негативные проявления МПЗ выражены в меньшей степени (< 28 %), тогда как в 50-60 лет – 37,8 %, а в 60-75 лет – 57,7 % ($p < 0,001$).

Заключение. Планирование и реализация популяционных профилактических программ требует учитывать не только уровень заболеваемости и традиционные ФР, но и психосоциальные особенности соответствующих групп населения.

Ключевые слова: организованная популяция, психолого-социальное анкетирование.

Поступила 25/11-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 17-22

Should psychosocial factors be taken into account when developing and implementing population-level preventive programmes?

Britov A.N.¹, Eliseeva N.A.¹, Deev A.D.¹, Miroshnik E.V.², on behalf of the Study Group*

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²A.I. Burnazyan Medico-Biophysical Centre. Moscow, Russia

Aim. To assess social status and selected psychological characteristics in organised urban populations from 5 Russian regions; to compare the results with the prevalence of traditional risk factors (RFs) and chronic disease.

Material and methods. In 2009-2010, representative samples of organised populations from 5 Russian cities were examined (total $n=2227$, 1336 women and 891 men). The questionnaires assessed socioeconomic status (SES), as well as somatic and psychological health. The assessed psychological parameters included Lifestyle Index (LI), psychological resilience mechanisms (PRM), social adaptation, sanogenic reflection, Eysenck phychoticism scale, personal moral potential, emotional burnout syndrome, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Perceived Stress Scale (PSS). The examination included the measurement of blood pressure, heart rate, waist circumference, and hips circumference.

Results. The proportion of higher-educated people ranged from 82% in Nalchik to 29,3% in Omsk. Low self-rated wealth levels were highly prevalent (from 10,4-13% to 40,4%). Arterial hypertension was

registered in 1,29% and 1,64% of men and women aged 25-34 years. In people aged 65-74 years, the respective figures were 60% and 75,8%. Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) was registered in over 50% of the participants from all social groups. Negative (pathological) levels of LI significantly correlated with the majority of somatic diseases ($p < 0,001$) and psychological disorders ($p < 0,007$). In women, negative PRM were significantly more prevalent than in men ($p < 0,007$). In those aged under 50 years, the prevalence of negative PRM was lower (up to 28%) than in those aged 50-60 years (37,8%), or 60-75 years (57,7%) ($p < 0,001$).

Conclusion. The development and implementation of population-level preventive programmes should take into account not only morbidity levels and traditional RFs, but also psychosocial features of the respective population groups.

Key words: Organised population, psychological and socioeconomic questionnaire survey.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1):17-22

По определению ВОЗ – “здоровье это единство физического, психического и духовного состояний человека”. Нарушение любого из указанных компонентов – свидетельство “нездоровья”, индивидуального и/или общественного. Для оценки риска заболеваний тех или иных систем организма создаются таблицы и шкалы оценки риска -SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control). Наибольшую известность приобрели шкалы SCORE для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным шкалы SCORE для европейских стран с низким и высоким рисками [1], которые базируются на оценке традиционных факторов риска (ФР) основных ССЗ. Некорректируемые ФР: пол и возраст; корректируемые ФР: величина систолического артериального давления (САД), уровень общего холестерина сыворотки (ОХС), наконец, курение. Перечень ФР далеко неполный, не учитываются индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), показатели повседневной физической активности (ФА), уровень глюкозы и т. д. В профилактической медицине используются и другие шкалы риска, например, PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster Study). В них число общепринятых ФР больше, однако, далеко не исчерпывающее. Обращает внимание еще одно важное обстоятельство. Априорно европейские страны разделены на страны с низким и с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Следует признать, что такое разделение вполне справедливо, причем, Российская Федерация (РФ) относится к странам с высоким ССР. Естественно возникает вопрос: какова причина или причины такого разделения. Ведь расовые различия между большинством западноевропейцев, у которых низкий ССР и россиянами, белорусами, украинцами, румынами и т. д. отсутствуют. Бытует даже мысль разделить европейские страны по потреблению виноградного вина. Этот фактор, по видимому, играет какую-то роль, т. к. виноградное натуральное вино богато флавоноидами, оказывающими антиокислительный эффект¹.

Однако, попытки применения других средств с выраженным антиокислительным эффектом, например, витамин Е, не оказало значимого влияния в лечебном или профилактическом плане. Во-вторых, в таких странах, как Молдавия, Румыния, Болгария и некоторых других, почему-то потребление виноградного вина не приносит столь очевидного оздоравливающего эффекта. Наконец, источников натуральных антиокислителей достаточно много всюду, в т.ч. в РФ. И тогда невольно напрашивается гипотетический ответ – для столь разительного различия уровней риска сердечно-сосудистого здоровья значение имеют социально-психологические факторы.

¹ Хорошие источники флавоноидов: цедра цитрусовых, фрукты и ягоды, лук, зелёный чай, красные вина, тёмные сорта пива, облепиха, чёрный шоколад (70% какао и выше). Из отходов производства вин и соков (виноградные выжимки) получают дешёвые и эффективные биоконцентраты флавоноидов. (Источник: “Википедия”)

В таблице 1 представлен перечень основных психосоциальных факторов, которые, по мнению большинства исследователей, оказывают негативное влияние на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), ее течение и прогноз. Нет необходимости напоминать о том, что ИБС – главная причина смертности современного человека, по крайней мере, в развитых странах.

Цель исследования – оценить социальный статус и некоторые психологические характеристики в ряде организованных популяций в нескольких, типичных регионах – городах РФ, а также сопоставить полученные результаты с традиционными ФР и хроническими заболеваниями.

Материал и методы

Были обследованы в 2009/2010 гг. представительные выборки из организованных популяций с откликом 80-90 % в 5 городах РФ: Великий Новгород (n=500), Вологда (n=327), Нальчик (n=490), Нижний Новгород (n=500), Омск (n=500); всего обследовано 2227 чел., 1336 женщин и 891 мужчина. Большинство обследованных – квалифицированные рабочие и служащие крупных промышленных предприятий. Исключение составила выборка в г. Нальчике, где обследованы 80 водителей общественного транспорта и 410 преподавателей Кабардино-Балкарского Госуниверситета (КБУ).

Для оценки индивидуального и общественного здоровья использованы опросники для выявления социально-экономического статуса (СЭС), соматического и психологического состояния здоровья: индекс жизненного стиля (ИЖС) – механизмы психологической защиты, социальной адаптации, саногенной рефлексии, шкала психотизма Айзенка и нравственный потенциал развития личности, синдром эмоционального выгорания, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), PSS (интегральный международный вопросник на выявление стресса). Преимущественно опросники были рассчитаны на самозаполнение, иногда использовалась помощь интервьюера (г. Нальчик).

Математическая, статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистических пакетов SAS.

Результаты

Все обследованные были опрошены в отношении уровня образования, самооценки благосостояния. Лица с высшим образованием составляли от 82 % в Нальчике (работники КБУ) до 29,3 % в г. Омске (работники одного из заводов). Самооценка уровня благосостояния оказалась низкой у значительной части обследованных лиц: от 10,4 % и 13 % (мужчины в Омске и Нальчике) до 40,4 % (женщины в В. Новгороде). Среди лиц без высшего образования низкая самооценка своего благосостояния была у 20 % мужчин и у 37,7 % женщин. Но среди лиц с высшим образованием (в/о) 13,2 % мужчин и 18,7 % женщин оценивали свое благосостояние как низкое. Высоко оценили уровень благосостояния примерно каждый пятый муж-

Таблица 1

Психосоциальные факторы, которые оказывали влияние на риск развития ИБС и ухудшали ее течение и прогноз:

- Низкое социально-экономическое положение
- Социальная изоляция (одиночество) и/или отсутствие поддержки
- Стресс на работе и в семейной жизни
- Негативные эмоции, включая депрессию и враждебность

чина при любом уровне образования, а у женщин эта оценка различалась: 30,8 % при в/о и лишь 19,6 % — без в/о. 66,6 % лиц достаточно обеспеченных по объективной оценке (“богатые”) имеют в/о, но примечательным был другой факт — среди мало обеспеченных 37,3 % также составляли лица с в/о. Возможно — это одна из причин хронического эмоционального стресса для весьма значительной части населения.

Еще один социальный ФР — это отсутствие брачного союза. Сюда относятся как многие молодые респонденты, так и разведенные и вдовцы среди лиц старших возрастов. Таких лиц оказалось в разных популяциях от 24 % до 44 %. Для этой части обследованной популяции более характерна такая когнитивная самооценка, как осознание одиночества. Одиночество — это тяжелое эмоциональное переживание: глубоко одинокие люди очень несчастны [2]. Хотя обследованные лица относились к организованным популяциям, т. е. все они были членами трудовых коллективов, одиночество на семейном уровне нельзя не учитывать.

Ведущий показатель “нездоровья” конкретной популяции — распространенность общепризнанных ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Артериальная гипертензия (АГ), диагностируемая по расширенным критериям: АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или антигипертензивная терапия (АГТ) в последнюю нед. перед скринингом, составила — от 1,29 % и 1,64 % у мужчин и женщин в самой молодой группе (гр.) (25-34 лет) до 60 % и 75,8 % в самой старшей гр. (65-74 лет). Величина САД оказалась у лиц с в/о как у мужчин, так и у женщин в среднем несколько ниже — $126,65 \pm 0,87$ и $124,91 \pm 0,64$ мм рт.ст. по сравнению с лицами без в/о — $127,42 \pm 0,89$ и $128,00 \pm 0,91$ мм рт.ст. Столь заметных различий для диастолического АД (ДАД) не наблюдали. Ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) обнаружено более чем у половины обследованных лиц во всех социальных гр. (относительно богатые, со средним достатком и относительно бедные).

Привлекли внимание данные по шкалам синдрома эмоционального выгорания (СЭВ). СЭВ — это неминуемое последствие неадекватного разрешения стресса на рабочем месте и профессионального кризиса (самоощущение собственной профессиональной некомпетентности, чаще не соответствующее объективным оценкам). Непрекращающееся воздействие на человека стрессовых ситуаций приводит к интеллектуальному, душевному и физическому переутомлению. Известно, что стресс — это

особое состояние организма человека, возникающее при воздействии на него разнообразных повреждающих факторов. Стресс сопровождается сильным физиологическим и психоэмоциональным напряжением, во время которого происходит активизация различных систем приспособления человека к изменившимся окружающим условиям, для преодоления стрессовой ситуации. Стресс — это пусковой механизм адаптации. Однако если стресс имеет негативные последствия для здоровья, его именуют дистресс.

Одна из самых распространенных причин дистресса, как проявления СЭВ, — организационные недостатки. К ним относятся такие коллизии, как высокая рабочая нагрузка при дефиците времени для выполнения работы; отсутствие поддержки со стороны коллег и начальства; недостаточное вознаграждение за работу. Сюда же следует отнести противоречивые требования к сотруднику, постоянную угрозу штрафных санкций и т. п. Опасность СЭВ заключается в том, что “выгоранию” свойственно изо дня в день прогрессировать. На его фоне могут обостряться различные хронические заболевания, развиваться новые болезни и меняться физиологические параметры с сапогенных на патогенные. Как правило, профессиональная помощь врача не приносит быстрого и стойкого облегчения.

По полученным данным низкие значения СЭВ (0-1 балл) характерны для эмоционально здоровой части популяции, они были отмечены у 47,6 % и 58,7 % мужчин и женщин 25-34 лет. С возрастом этот процент снижается до 23,3 % и 32,4 % в 35-44 года и до 9,1 % и 10,9 % в 65-74 года. Однако возрастает частота неблагоприятных значений СЭВ (2-6 баллов), среди лиц зрелого и особенно пожилого возрастов. В 35-44 года такие значения СЭВ отмечены в > 60 % наблюдений, а у пожилых людей в > 80 %. Явный же СЭВ (6 — 10 баллов) диагностирован существенно реже, но все же у ~15 % мужчин и у 6-8 % женщин зрелого и пожилого возрастов (55-74 года).

При анализе психологических характеристик ИЖС респондентов были использованы тесты Роберта Плутчика и Генри Келлермана, утвержденные в 1997г. Психиатрической секцией Ученого Совета МЗ РФ и изданного 2 года спустя в виде “Пособия для врачей и медицинских психологов” [3]. Здесь следует напомнить, что развитие психоанализа, инициированного еще Зигмундом Фрейдом в конце XIX века и позднее развитого

Анной Фрейд, привело к применению термина и понятия “механизмы психологической защиты (МПЗ)”. В одной из своих работ, изданной на русском языке только в 1993г [4], А.Фрейд пишет, что понятие защиты имеет свои преимущества, “поскольку мы вводим его для общего обозначения всех техник, которые “Я” использует в конфликте и которые могут привести к неврозу...” К 9 способам защиты, которые исчерпывающе описаны в теоретических работах по психоанализу: регрессия, вытеснение, формирование реакции, изоляция, уничтожение, проекция, интроекция, борьба “Я” с самим собой, обращение, следует добавить десятый, который относится, скорее, к изучению нормы, а не к неврозу: сублимацию или смещение инстинктивных целей. Каждый МПЗ вначале формируется для овладения конкретными инстинктивными побуждениями и связан, таким образом, с конкретной фазой детского развития”. Хотели бы добавить, что формирование детской психики происходит в конкретных социальных условиях, которые наряду с генетическими факторами не могут не воздействовать на формирование личности уже зрелого человека. В дальнейшем в многочисленных работах психологов и психоаналитиков характеристика ИЖС с помощью оценки МПЗ совершенствовалась. Причем список этих механизмов постоянно изменялся; по Плутчику Р. с соавт их 8.

ИЖС (Life style index — LSI) — это совокупность действий, нацеленных на уменьшение или устранение любого изменения, угрожающего цельности и биопсихологической устойчивости индивида [5]. В целом речь идет о защите от внутреннего возбуждения (влечения) и особенно от представлений (воспоминаний, фантазий), причастных к этому влечению, а также о защите от ситуаций, порождающих такое возбуждение, которое нарушает душевное равновесие и, следовательно, неприятно для “Я”. Подразумевается также защита от неприятных аффектов (эмоций) или фрустраций, выступающих тогда как поводы или сигналы к психологической защите.

Для реализации в работе была принята концепция Р. Плутчика и Г. Келлермана. С помощью специального опросника оценивали 8 МПЗ (шкал) [3]. Представленная на рисунке 1 (смотрите на вклейке) схема показывает, что принятые для анализа 8 механизмов психологической защиты: отрицание, подавление, регрессия, компенсация, проекция, замещение, интеллектуализация, реактивное образование, неразрывно связаны с преобладающими эмоциями — принятие, страх, удивление, печаль, отрицание, гнев, ожидание, радость [6,7]. С другой стороны эти же механизмы служат основой постановки психологического диагноза: истерия, пассивность, психопатия, депрессивность, параноидальность, агрессивность, обсессивность (побуждения при невозможности их реализации), мания; и, нако-

нец, для личностных качеств: любовь или отдача, подчинение, почтение или уважение, разочарование, жалость, презрение, агрессивность, оптимизм.

Оценка степени использования МПЗ была проведена по следующим шкалам:

— защитное отрицание — подразумевает инфантильную подмену принятия окружающими внимания с их стороны; МПЗ в этой ситуации — механизм отвержения мыслей, чувств, желаний или самой реальности. Проблемы как бы ни существует, что неприемлемо на сознательном уровне.

— подавление — неприятные эмоции блокируются посредством забывания реального стимула и всех объектов и обстоятельств, связанных с ним. Данный механизм психологической защиты, означающий тенденцию к подавлению чувств, желаний и эмоций, причиняющих боль, стыд или чувство вины, часто приводит к скрытой агрессии или равнодушию.

— регрессия — возвращение к более онтогенетически незрелым моделям поведения и удовлетворения. Регрессия чаще развивается в раннем детстве, когда ребенок только учится сдерживать чувства.

— компенсация — попытка исправления или замены объекта, вызывающего чувство неполноценности, нехватки, утраты (реальной или мнимой).

— проекция — приписывание окружающим различных негативных качеств как рациональная основа для их неприятия и самопринятия на этом фоне. Эти лица совершенно не критичны к своему поведению и в то же время склонны обвинять других для облегчения внутреннего состояния и снятия напряжения (неосознанная оптимизация внутреннего конфликта). При вынужденном общении, например, в ситуациях покупатель-продавец, начальник-подчиненный и др., такому субъекту кажется, что недопонимание связано с тем, что собеседник к тебе в принципе плохо относится, не ценит тебя.

— замещение — снятие напряжения путем переноса агрессии с более сильного или значимого субъекта (являющегося источником гнева) на более слабый объект или на самого себя.

— интеллектуализация — предполагает произвольную схематизацию и истолкование событий для развития чувства субъективного контроля над ситуацией; интеллектуализация тесно связана с рационализацией и подменяет переживание чувств размышлениями о них.

— реактивное образование — выработка и подчеркивание социально одобряемого поведения, основанного на “высших социальных ценностях”. Однако как МПЗ это может носить двухступенчатый характер: сначала вытесняется неприемлемое желание, а затем усиливается его антитеза. Например, вместо отвержения принимается преувеличенная опека.

Было выявлено, что шкала “защитное отрицание” при результатах “не нормы” свойственна $63,57 \pm 4,91$ % мужчин и $56,55 \pm 1,71$ % женщин, наиболее выражена у мужчин 65-74 лет ($70,5 \pm 3,9$ %) и у женщин – 55-64 лет ($70,19 \pm 3,54$ %), что свидетельствует об их не всегда адекватной реакции, завышенной самооценке.

МПЗ как “защитная проекция” в отрицательном смысле выявлена в высокой степени у молодых мужчин (25-34 лет) – $76,4 \pm 5,5$ % и остается высокой во всех возрастных группах, вплоть до 65-74 лет ($66,7 \pm 10,6$ %), у женщин ситуация еще более критическая: у молодых – $80,5 \pm 8,2$ %, у людей “третьего возраста” – 55-74 лет – $72,6 \pm 11,1$ %; т. е. эти люди склонны обвинять других с целью облегчения внутреннего состояния и снятия напряжения (неосознанная оптимизация внутреннего конфликта). У россиян это напряжение выражено в большей степени, чем у людей других стран Европы; например, в Германии – эти изменения выражены лишь в 50 % случаев.

По шкале “защитное замещение” видно, что “внутренняя агрессия” выражена у $45,01 \pm 4,93$ % мужчин и у $40,46 \pm 1,74$ % женщин. В большей степени это касается молодых мужчин (~ 50 %), а также лиц 55-64 лет (~ 49 %).

По шкале “защитное подавление” видно, что данный МПЗ свойственен $44,0 \pm 3,24$ % респондентов, означающий тенденцию к подавлению желаний и эмоций, что часто приводит к скрытой агрессии или равнодушию. У женщин полученные результаты по указанной шкале выглядят хуже (до 73 % в старшей возрастной группе).

По шкале “защитной интеллектуализации” видно, что мужчины практически всех возрастов, но особенно в 35-44 года ($67,5 \pm 9,1$ %), не имеют склонности к словесному (вербальному) разбору ситуации и анализу, не дифференцируют ситуацию, не “дробят” проблему, у женщин эта психологическая защита часто выражена только в возрасте 55-64 лет ($66,4 \pm 7,0$ %).

По шкале “защитной регрессии” у мужчин проявление “инфантильного” поведения (детская модель поведения: плач, крик и т. д. в сложных ситуациях) выявлено в $55,9 \pm 9,5$ % и $63,9 \pm 10,3$ % случаев. Женщины ведут себя в этом плане более адекватно, инфантильная реакция в конфликтной ситуации проявляется у них лишь в $47,3 \pm 1,8$ %. Причем и у мужчин, и у женщин в самой старшей группе такая модель поведения наблюдается существенно реже, в $34,6 \pm 4,75$ % и $44,3 \pm 4,72$ %, соответственно.

При математической обработке, так называемой, “простой кросс-табуляции”, когда объединили все МПЗ в их негативных значениях, была выявлена высокодостоверная связь ИЖС (не норма) с большинством перенесенных соматических заболеваний ($p < 0,001$): инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, со стенокардией напряжения, всеми кардиоваскулярными синдромами, диабетом, АГ, некоторыми хрониче-

ческими бронхолегочными заболеваниями, заболеваниями почек, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, урологическими, гинекологическими болезнями, онкологическими заболеваниями в анамнезе; психическими расстройствами ($p < 0,007$). У женщин негативные проявления МПЗ выражены достоверно в большей степени, чем у мужчин ($p < 0,007$). При анализе по возрастам видно, что в возрасте < 50 лет негативные проявления МПЗ выражены в меньшей степени (< 28 %), тогда как в 50-60 лет – $37,8$ %, а в 60-75 лет – $57,7$ % ($p < 0,001$).

Была проведена оценка теста на социальную адаптацию, проявляющуюся особенно ярко в поведении в конфликтной ситуации. Тест состоит из 3 шкал: (1) физическая активность, (2) изоляция – замкнутость, (3) стремление уйти от проблем. По результатам исследования по первой шкале видно, что мужчины во всех возрастных группах склонны к проявлению агрессивного стиля поведения в сложных ситуациях (несдержанность в поведении на работе и дома) – от $74,78 \pm 5,37$ % в возрасте 35-44 лет до $90,2 \pm 2,8$ % в возрасте 45-54 лет. У женщин такое поведение проявляется еще чаще, чем у мужчин: $92,4 \pm 2,2$ % в возрасте 35-64 лет. Также часто определялся очень высокий уровень замкнутости (изоляции) как поведенческой реакции в сложной ситуации как среди мужчин, так и женщин ($93,79 \pm 0,91$ и $91,59 \pm 1,03$ %, соответственно). Пугает, что такой стиль поведения более свойственен относительно молодым респондентам.

Анализ психотизма по Х.Ю. Айзенку также показал очень высокую склонность к вербальной агрессии ($89,9$ %).

Оценивался нравственный потенциал респондентов. По шкале “счастье” видно, что люди не ощущают себя счастливыми ни в одном возрастном периоде ($80,1 \pm 1,0$ %), причем значительные гендерные отличия отсутствовали. По шкале “добро” отмечается большая склонность респондентов к желанию делать добрые дела преимущественно для себя (склонность к эгоизму): у мужчин $65,8 \pm 4,88$ %, у женщин $71,1 \pm 1,62$ %.

Заключение

Таким образом, планирование и реализация популяционных профилактических программ требует учитывать не только уровень заболеваемости и традиционные ФР, но и психосоциальные особенности соответствующих групп населения. Этот вывод вытекает из полученных результатов психологического анализа, при котором было обнаружено высокое напряжение таких МПЗ, как подавление, проекция, замещение; у респондентов оказался слабо сформирован навык разрешать конфликтную ситуацию с учетом личной модели поведения в конфликте, наблюдается нереализованный нравственный потенциал, замечена тенденция к эгоцентризму.

Литература

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 Suppl 2: S1-11.
 2. Пепло Л., Мицелии М., Морали Б. Одиночество и самооценка. В кн. Самосознание и защитные механизмы личности. Изд. Дом "БахраХ-М" 2008, 261-81.
 3. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. Пособие для врачей и психологов. С-Петербург 1999.
 4. Фрейд А. Психология Я и защитные механизмы. М., 1993. Цит. по сборнику Самосознание и защитные механизмы личности. Изд. дом "БахраХ-М" 2008; 339-56.
 5. Лапланш Ж. и Понталис Ж.-Б. Словарь по психоанализу. М., 1996.
 6. Романова Е.С., Гребенников Л.Р. Механизмы психологической защиты. Мытищи 1990; 6-24.
 7. Мирошник Е.В. Психологические особенности и средства формирования антистрессорного поведения менеджеров банков в условиях финансового кризиса. Автореф диссерт канд психол наук. Москва 2010.
- * Участники исследования: Веселков А.Ф. (ИЦС "Ресурс"), Фишман Б.Б. и Сибирева В.В. (Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород), Дроздецкий С.И. и Смирнова Н.Б. (МСЧ Авиационного завода "Сокол", г. Нижний Новгород), Инарокова А.М. (Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик), Нечаева Г.И. (Омская государственная медицинская академия, г. Омск), Касимов Р.А. и Зайцева М.Н. (ГУЗ "Вологодский областной центр медицинской профилактики").

Артериальная гипертензия: заболеваемость и смертность среди неорганизованного населения Брянской области

Константинов В.В.*, Ерченкова В.Е., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Лельчук И.Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить частоту развития новых случаев артериальной гипертензии (АГ), оценить вклад АГ в заболеваемость и смертность при наличии: ассоциированных клинических состояний (АКС); признаков поражения органов-мишеней (ПОМ); факторов риска (ФР) и других социальных характеристик среди неорганизованного населения Брянской области.

Материал и методы. Исследование выполнено на репрезентативной выборке численностью 2435 человек, обследованной в 2004г. Отклик составил 83,6 %. Возраст обследованных 19-64 лет.

Результаты. Частота новых случаев АГ среди женщин и мужчин составила 36,63 и 36,8 на 1 тыс. человеколет наблюдений (ЧЛН). За время наблюдения зарегистрирован 101 случай смерти. Смертность от ССЗ в структуре общей смертности (ОС) составила 45,6 %, ИБС – 29,7 %. Смертность от ИБС в структуре ОС составила 65,2 %. Отмечена положительная связь частоты новых случаев АГ с возрастом, гиперхолестеринемией, потреблением алкоголя, частотой сердечных сокращений (ЧСС), комбинациями ФР, высоким

“нормальным” АД и местом жительства. В когорте уровни смертности были достоверно выше при наличии АГ, АКС, ПОМ и ФР. Уровень суммарного риска смерти по шкале SCORE у мужчин повышался до высокого уровня и очень высокого после 50 лет, тогда как у женщин уровень суммарного риска смерти достигал только умеренного уровня в 60 лет.

Заключение. При планировании и осуществлении профилактических программ в отношении АГ мероприятия должны осуществляться с учетом АКС, ПОМ и ФР. Необходимо учитывать также место проживания населения, т. к. эпидемиологическая ситуация более неблагоприятная среди сельского населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, человеколет наблюдений, частота новых случаев, ассоциированные клинические состояния, факторы риска, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 28/09-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 23-27

Arterial hypertension: morbidity and mortality in the non-organized Bryansk Region population

Konstantinov V.V.*, Erchenkova V.E., Timofeeva T.N., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Lelchuk I.N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the incidence of arterial hypertension (AH) and to evaluate AH effects on morbidity and mortality levels, in the presence of associated clinical conditions (ACC), target organ damage (TOD), risk factors (RFs), and various social characteristics, among the non-organized Bryansk Region population.

Material and methods. The study included a representative population sample (n=2435), examined in 2004. Response rate was 83,6%; the age of the participants ranged from 19 to 64 years.

Results. AH incidence in men and women reached, respectively, 36,63 and 36,8 per 1000 person-years. In total, 101 deaths were registered, with 45,6% represented by cardiovascular disease (CVD), and 29,7% by coronary heart disease (CHD). Among CVD deaths, 65,2% were coronary deaths. AH incidence was associated with age, hypercholesterolemia, alcohol consumption, heart rate (HR), various RF combinations, high

normal blood pressure (BP), and place of residence. Mortality levels were significantly higher in AH patients with ACC, TOD, and RFs. The SCORE-assessed total CVD risk increased to high and very high levels in men aged over 50 years, while in women, moderate risk levels were reached only at the age of 60.

Conclusion. Development and implementation of preventive AH programmes should incorporate the assessment of ACC, TAD, and RFs. Place of residence should also be taken into account, since the current epidemiological situation is worse among rural residents.

Key words: Person-years, arterial hypertension incidence, associated clinical conditions, risk factors, arterial hypertension, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 23-27

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают пальму первенства среди всех причин смертности взрослого населения в экономически развитых странах. В Европе ССЗ составляют 49 % всех смертей и 30 % смертей в возрасте < 65 лет [1]. Одной из основных причин высокой смертности от ССЗ является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска (ФР), среди которых артериальная гипертензия (АГ) — один

из основных. В структуре смертности от ССЗ осложнения, связанные с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), имеют 27 % и 51 %, соответственно [2]. В отличие от стран Западной Европы, где благодаря разработке и внедрению национальных программ по профилактике отмечается тенденция к снижению смертности от ССЗ [3], в России абсолютные показатели общей смертности (ОС) и смертности от ССЗ

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: (495) 624-86-09

[Константинов В.В. (*контактное лицо) – вед.н.сотр. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Ерченкова В.Е. – врач-кардиолог, г. Брянск, соискатель, Тимофеева Т.Н. – вед.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Баланова Ю.А. с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Капустина А.В. – н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Деев А.Д. руководитель лаборатории биостатистики, Лельчук И.Н. – н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

сохраняются высокими, превышая в 6-8 раз аналогичные показатели в развитых странах Европы, США и Японии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по числу летальных исходов от ИБС Россия занимает одно из ведущих мест среди индустриально развитых стран, опережая Польшу, Швецию, Финляндию, где существует традиционно высокая смертность от ССЗ. В России доминирующим ФР ССЗ была и остается АГ, которая является причиной ЦВЗ и ИБС — в 40 % случаев [4-6]. В стране 42 млн. человек имеют повышенное артериальное давление (АД), что позволяет констатировать распространенность АГ среди 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин [4,7].

Цель исследования — оценить частоту развития новых случаев (ЧНС) АГ, смертность и оценить вклад АГ при наличии: ассоциированных клинических состояний (АКС) — ИБС, ЦВЗ, сахарного диабета (СД), болезней почек (БП); признаков поражения органов мишеней (ПОМ) — ретинопатии (РТП), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); ФР — гиперхолестеринемии (ГХС), повышенной частоте сердечных сокращений (ЧСС), избыточной массе тела (ИзМТ); социальными и поведенческими характеристиками — статусами образования, курения, употребления алкоголя, характером трудовой деятельности, местом жительства, среди неорганизованного населения Брянской области.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования случайной репрезентативной выборки из неорганизованного населения обоего пола в возрасте 19-64 лет Брянской области по программе “Профилактика и лечение АГ среди населения России”.

Формирование выборки более подробно было представлено в других публикациях [8]. На первой выборке численностью 2435 человек, обследованной на первом этапе программы в 2004г, с откликом 86,3 %, была изучена ОС, а на подвыборке численностью 440 чел. была изучена (ЧНС) АГ за период 2004-2008 гг. В период обследования из выборки, прошедшей обследование на первом этапе, исключались лица с повышенным систолическим АД (САД) или диастолическим (ДАД). При изучении смертности каждый год уточнялся жизненный статус обследованных, а в случае смерти заполнялась форма 140-3/у, соответствующая свидетельству о смерти. Изучение ЧНС АГ и смертности в проспективно наблюдаемой популяции позволяет ответить на вопрос: в какой степени имеющиеся специфические эпидемиологические условия среди населения определяют неблагоприятное эпидемиологическое положение (ЭС) во времени. При выполнении данного раздела использованы следующие материалы: справка о причине смерти из городских и сельских отделов ЗАГСа; выписка из истории болезни, амбулаторной карты, протокола вскрытия в патологоанатомических отделениях больниц или судебно-медицинских экспертиз.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistical Analysis System (SAS) версии 6.12. Влияние АГ и ФР на

ЧНС АГ оценивалось с помощью метода логистической регрессии, а для влияния на смертность использовалась программа пропорционального риска (модель Кокса). Показатели заболеваемости и смертности стандартизованы по возрастной структуре населения Европы.

Результаты и обсуждение

Подвыборка численностью 440 человек за время наблюдения составила в целом 9329,04 человеколет наблюдений (ЧЛН), в т.ч. для мужчин — 3884,83 ЧЛН, для женщин — 5444,21 ЧЛН. ЧНС АГ за время наблюдения у женщин и мужчин составила 35,6 и 36,8 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно.

На рисунке 1 представлена ЧНС АГ в зависимости от возраста обследованных. Если ЧНС АГ у лиц обоего пола в возрасте 30-39 лет составила 1,7 на 1 тыс. ЧЛН, то в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет — 23,7 и 54,2 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно, т. е. увеличивалась в 14-30 раз, чем в 30-39 лет ($p < 0,0001$). В возрастной группе 60-69 лет ЧНС АГ была ниже, чем в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет ($p < 0,01$), но в 9 раз выше, чем в 30-39 лет ($p < 0,001$).

На рисунке 2 представлены данные, характеризующие ЧНС АГ в связи с комбинациями ФР. У лиц обоего пола при наличии 1 ФР ЧНС АГ увеличивалась в 1,8 раза, чем при отсутствии — 9,6 и 17,7 на 1 тыс. ЧЛН ($p < 0,05$). При наличии комбинаций, состоящих из ≥ 2 ФР, ЧНС АГ увеличивалась в 3-4 раза — 28,6 и 37,5 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно ($p < 0,001$).

На рисунке 3 представлена ЧНС АГ в терцилях распределения САД и ДАД. С повышением уровней САД и ДАД ЧНС АГ прямолинейно увеличивается. Наиболее высокая ЧНС АГ отмечалась в 3-й терции.

На рисунке 4 представлена ЧНС АГ в связи с уровнем общего холестерина (ОХС), высоким “нормальным” давлением (ВНАД), употреблением алкоголя, образовательным цензом и местом жительства. ЧНС АГ при наличии ГХС была почти в 2 раза выше, чем при нормальном уровне ОХС ($p < 0,0001$). У лиц, злоупотреблявших алкоголем, ЧНС АГ была в 2,5 раза выше, чем среди не злоупотреблявших ($p < 0,0001$). Среди лиц с ВНАД ЧНС АГ была в 3,8 раза выше, чем при оптимальном и нормальном уровнях АД: 3,5 и 13,2 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно ($p < 0,0001$). Среди лиц обоего пола с уровнем образования ниже среднего ЧНС АГ была в 1,5 раза выше, чем у лиц со средним и высшим уровнями образования ($p < 0,001$). Материалы настоящего исследования свидетельствуют о том, что ЧНС АГ среди лиц обоего пола, проживающих в сельской местности, была в 1,8 раза выше, чем среди лиц, проживающих в городах — 12,4 и 22,9 на 1 тыс. ЧЛН ($p < 0,001$).

Смертность изучали в течение 4-х лет на выборке 2435 чел. обоего пола. За прошедшее время про-

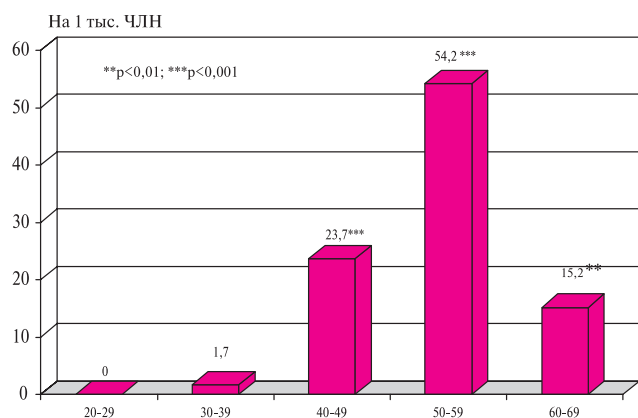


Рис. 1 Частота новых случаев АГ в связи с возрастом.

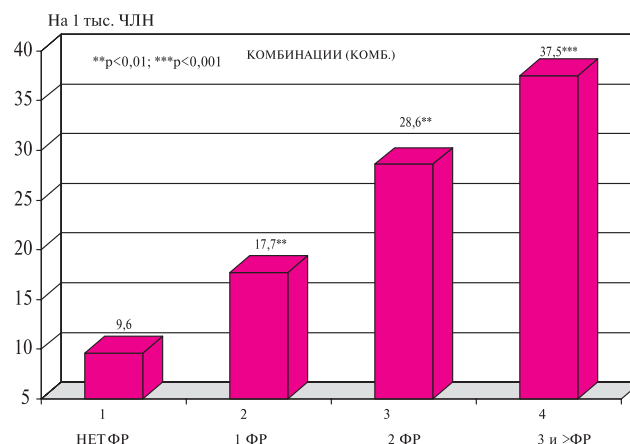


Рис. 2 Частота новых случаев АГ в зависимости от числа ФР.

изошла 101 смерть, что составило 88317,42 ЧЛН, в т.ч. у мужчин — 33954,41 ЧЛН, у женщин — 54363,02 ЧЛН. При расчете показателей смертности на 1 тыс. ЧЛН выявлено, что ОС у женщин была в 3,4 ниже, чем у мужчин — 3,81 и 12,87 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно ($p < 0,001$). Смертность от ССЗ была в 2,5 раза ниже, чем у мужчин — 1,99 и 5,1 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно ($p < 0,01$), в т.ч. смертность от ИБС — в 3,4 раза ниже — 0,92 и 3,12 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно ($p < 0,001$).

На рисунке 5 представлена структура ОС, в которой ИБС составила 29,7 %, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — 4,9 %, другие ССЗ — 10,9 %, онкологические заболевания (ОЗ) — 29,7 %, травмы, отравления и несчастные случаи (ТОНС) — 14,9 % и прочие — 9,9 %. В структуре ОС смертности от ССЗ в целом составила 45,5 %. В структуре смертности от ССЗ смертность от ИБС составила 65,3 %, ЦВЗ — 10,8 % и прочие ССЗ — 23,9 %.

На рисунке 6 представлены данные, характеризующие уровни смертности в когорте лиц с АГ в связи с наличием АКС: ИБС, СД, БП и ЦВЗ. Установлено, что уровни смертности от АГ при наличии АКС были существенно выше, чем при их отсутствии ($p < 0,001$). На рисунке 7 представлены данные, характеризующие смертность в когорте лиц с АГ, при наличии признаков ПОМ: РТП, ГЛЖ

сердца и некоторых ФР: повышенной ЧСС — тахикардии, ГХС и ИМТ. Результаты анализа свидетельствуют о том, что уровни смертности у больных АГ при наличии ПОМ и указанных ФР были достоверно выше, чем при их отсутствии ($p < 0,01-0,001$).

В настоящем исследовании также оценивали уровни смертности в когорте лиц с АГ в зависимости от статуса употребления алкоголя, курения и в связи с характером трудовой деятельности. Уровни ОС были достоверно выше среди лиц, много употреблявших алкоголь, среди курящих, бросивших курить и у лиц, занятых преимущественно физическим трудом и пенсионеров. Наиболее низкие уровни смертности были у лиц, занятых преимущественно умственным трудом. Это, возможно, связано с тем, что названные характеристики являются независимыми от АГ и ССЗ.

На рисунке 8 представлены сравнительные данные расчета суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) смерти от ССЗ у женщин и мужчин на предстоящее десятилетие по шкале SCORE. Анализ результатов показал, что у женщин уровень ССР был низким (0,46 % в возрасте < 40 лет) и уме-

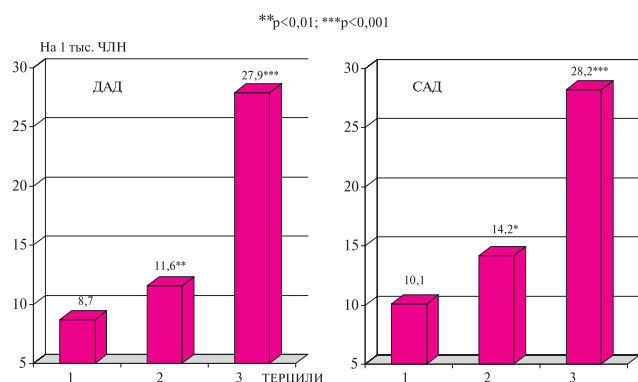


Рис. 3 Частота новых случаев АГ в терцилях АД.

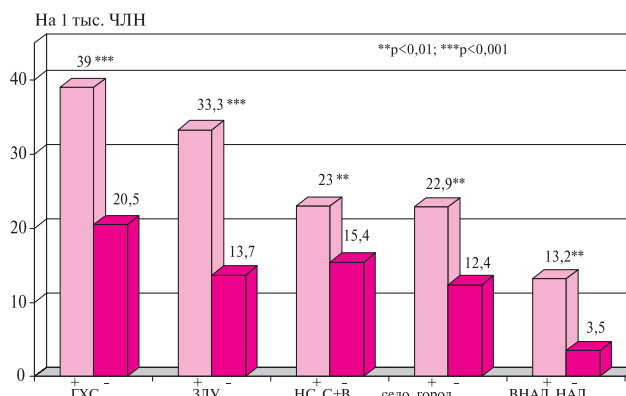
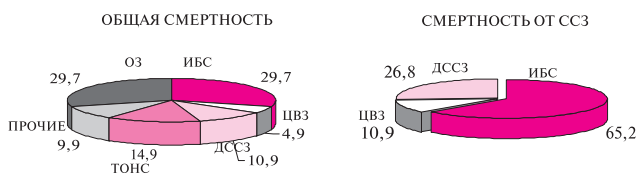


Рис. 4 Частота развития новых случаев АГ при наличии ГХС(+) и при отсутствии (-), у лиц злоупотреблявших алкоголем (ЗЛУ+) и не употреблявших (-), у лиц с образованием ниже среднего (НС+) и у лиц со средним и высшим образованием (С+В -), у лиц, проживающих в селах (+) и городах (-), у лиц с высоким "нормальным" (ВНАД+) и с нормальным (НАД-).



Примечание: ДССЗ – другие сердечно-сосудистые заболевания, ТОНС – травмы, отравления и несчастные случаи, ОЗ – онкологические заболевания.

Рис. 5 Структура смертности.

На 1 тыс. ЧЛН

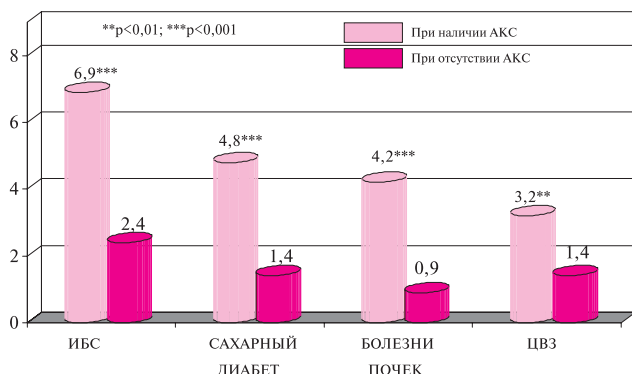


Рис. 6 Показатели смертности в когорте с АСГ при наличии АКС (ИБС, СД, БП и ЦВЗ) и при их отсутствии.

На 1 тыс. ЧЛН

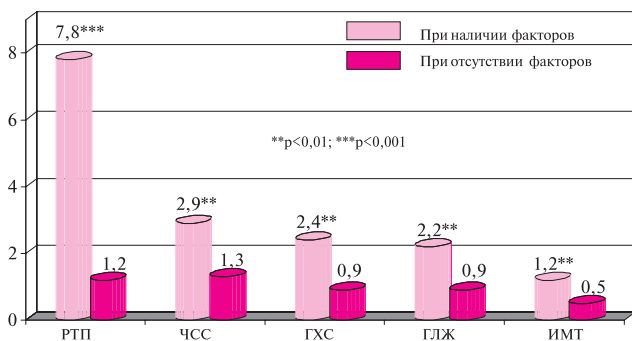


Рис. 7 Показатели смертности в когорте с АГ и наличием признаков ПОМ и некоторых ФР и при их отсутствии.

p<0,01; *p<0,001

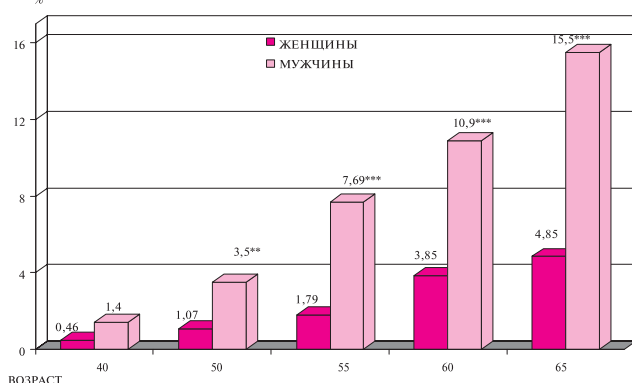


Рис. 8 Сравнительная характеристика суммарного ССР смерти от ССЗ по шкале SCORE.

ренным (от 1,07-4,85 %) в возрастном диапазоне 50-65 лет. У мужчин уровень ССР был умеренным (1,4-3,5 %) в возрасте 40-50 лет. В возрасте 55 лет у мужчин регистрировался высокий ССР (7,7 %), а в

возрастном диапазоне 60-65 лет отмечался очень высокий уровень ССР (10,9-15,5 %). Очевидно, что у мужчин в возрастном диапазоне 50-65 лет уровень ССР смерти был выше, чем у женщин ($p<0,001$).

По материалам этого исследования ЧНС АГ ассоциировалась с возрастом популяции, ВНАД, повышенной концентрацией ОХС в сыворотке крови, комбинациями ФР и употреблением алкоголя. Обратная зависимость отмечалась между ЧНС АГ и уровнем образования: ЧНС АГ была выше среди лиц с уровнем образования ниже среднего. Аналогичные данные наблюдались и в других проспективных исследованиях. Во Фремингемском исследовании при наблюдении в течение 4 лет за когортой лиц с оптимальным, нормальным и ВНАД ЧНС АГ составила 5,3 %, 17,6 % и 37,3 %, соответственно, в когорте < 65 лет [9,10]. Аналогичные данные наблюдались и в популяциях стран Западной Европы [11]. Имеются данные о том, что ЧНС АГ положительно ассоциируется с возрастом популяции, полом, а также ЧСС [12,13]. По материалам исследования установлено, что более высокая ЧНС АГ и ОС наблюдалась среди сельского населения. Причем, самыми частыми ФР были ГХС, АГ, ИзМТ и курение [14]. Аналогичные данные были отмечены среди двух сельских популяций в Греции [15].

Результаты исследования показали, что смертность от ССЗ в структуре ОС составила 45,5 %, в т.ч. смертность от ИБС 29,7 %. В структуре смертности от ССЗ, смертность от ИБС составила > 65 %. Материалы настоящего исследования согласуются с результатами других проспективных исследований [16- 20]. В исследовании уровни ОС и смертности от ССЗ были в 3-5 раз выше при наличии у лиц с АГ таких АКС, как ИБС, СД, ЦВЗ, БП, признаков ПОМ (РТП, ГЛЖ) и ФР (ЧСС > 80 уд/мин, ГХС и ИзМТ). Результаты исследования хорошо согласуются с популяционными и клиническими исследованиями других отечественных и зарубежных авторов [21-23].

Таким образом, первичная ЭС (уровни ФР и ЧНС АГ) в отношении АГ среди населения Брянской области характеризуется довольно высокой заболеваемостью – ЧНС, которая ассоциируется с возрастом и такими ФР, как ГХС, ВНАД, наличием комбинаций ФР, злостным употреблением алкоголя, статусом низкого образования и местом жительства. Вторичная ЭС (уровни ССЗ и летальность) среди населения характеризуется высокой смертностью от ССЗ и, в первую очередь от ИБС, а также смертностью, связанной с ОЗ. Установлено, что при наличии повышенного АД среди населения отмечаются значительно более высокие показатели смертности от ИБС, ЦВЗ, СД, БП особенно среди лиц с низким уровнем образования и злоупотреблением алкоголя, а также среди лиц, занятых преиму-

шественно физическим трудом и проживающих в сельской местности. Следовательно, ЭС, связанная с АГ, является неблагоприятной особенно среди мужского населения среднего и пожилого возрастов. Это обусловлено тем, что при наличии АГ отмечаются значительно более высокие уровни ОС и смертности от сопутствующих заболеваний. Профилактику необходимо осуществлять в отношении АГ и других ССЗ с учетом их взаимосвязи, т. е. на мультифакториальном уровне, обратив особое внимание на поведенческие, социальные характеристики, характер труда мужчин среднего и пожилого возрастов и, особенно, на сельское население.

Выводы

ЧНС АГ у женщин и мужчин составила 36,3 и 36,8 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно. Она зависела от возраста, наличия комбинаций ФР,

ВНАД, ГХС, злоупотреблением алкоголем и образования (обратная зависимость). Более высокая ЧНС АГ наблюдалась среди сельского населения.

ОС за 4 года проспективного наблюдения составила в целом 7,3 случая на 1 тыс. ЧЛН, в т.ч. у женщин и мужчин 3,8 и 12,87 случаев на 1 тыс. ЧЛН, соответственно. Смертность от ССЗ и ИБС у женщин и мужчин составила: 1,99 и 5,1; 0,92 и 3,12 на 1 тыс. ЧЛН, соответственно.

В структуре ОС, смертность от ССЗ 45,5 %, т.ч. смертность от ИБС – 29,7 %, от ЦВЗ – 4,9 %, ОЗ – 29,7 % и прочих 9,9 %. В структуре смертности от ССЗ смертность от ИБС – 65,2 %, ЦВЗ – 10 %.

В когорте мужчин и женщин смертность от АГ была достоверно выше при наличии: АКС, признаков ПОМ, ФР, чем при их отсутствии.

ОС зависела от уровня образования, характера труда и места жительства.

Литература

- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 3rd Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardio Vasc Prev & Rehabil 2003; 10(Suppl 1): S1-78.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК. Москва 2005; 9-14.
- Puska P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Changes in premature deaths in Finland: successful, long-term prevention of cardiovascular diseases. Bull World Health Organ 1998; 76(4): 419-25.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Проф забол укреп здор 2001; 2: 3-10.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4-8.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и ССЗ в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(8): 7-14.
- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5-9.
- Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Капустина А.В., Баланова Ю.А. Методические аспекты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России в ходе выполнения целевой федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 2: 66-70.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 1682-6.
- Haifeng Zhang, Lutgarde Thijs, Tatiana Kuznetsova, et al. Progression to hypertension in the non-hypertensive participants in the Flemish Study on Environment? Genes and Health Outcomes. J Hypertens 2006; 24: 1719-27.
- Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, et al. Rise of blood pressure with age: new evidence of population differences. Hypertension 1994; 24: 779-85.
- Stamler J, Staqumler R, Neaton JD. Blood pressure? Systolic and diastolic? And cardiovascular risk: US population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
- Palatini P. Office versus ambulatory heart rate in the prediction of the cardiovascular risk. Blood Press Monitor 1998; 3: 153-9.
- Fodor JG, Chockalingam A. Коррекция факторов риска сердечно-сосудистых болезней у сельского населения Нью-Фаудленда путем консультативной помощи по вопросам питания. Cor Vasa 1991; 33(2): 109-15.
- Dontas AS, Menotti A, Aravanis C, et al. Long-term Prediction Of Coronary Heart Mortality in Two Rural Greek Populations. J CVD Newsletter 1994; 49: 113.
- Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.С. и др. Сравнительная характеристика распространенности артериальной гипертензии в связи с основными факторами риска ишемической болезни сердца у мужчин и женщин 20-69 лет (эпидемиологическое исследование). Тер архив 1988; 1: 7-14.
- Калинина А.М., Чазова Л.В., Павлова Л.И. Отдаленные результаты многофакторной профилактики артериальной гипертензии в популяции мужчин 40-59 лет (10-летнее наблюдение). Матер. докл. 1-го конгр. ассоциации кардиологов стран СНГ. Москва 1997; 126.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 4: 4-11.
- Hakala SM, Tilvis RS. Detemimants and significance of declining blood pressure in old age; a prospective birth cohort study. Eur Heart J 1998; 19: 1872-80.
- Грабаускас В.И., Прохорскас Р.П., Баубинене А.В. и др. Риск развития ишемической болезни сердца у 45-59 летних мужчин. Результаты 5-летнего наблюдения Каунасского популяционного исследования. Кардиология 1980; 3: 68-72.
- Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. Кардиология 2001; 4: 39-43.
- Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al. Blood Pressure Changes as Predictors of Future Mortality in the seven Countries Study. CVD Epidemiology Newslet 1991/1992; 47: 113.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of World. Heart 2002; 88: 119-24.

Урапидил: купирование осложненных гипертонических кризов и влияние на функцию почек. Взгляд терапевта

Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности урапидила и эналаприлата у кардиологических больных с осложненным гипертоническим кризом (ГК), включая влияние на почечную функцию.

Материал и методы. В течение 6 мес. были включены 70 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), госпитализированных с диагнозом "осложненный гипертонический криз".

Результаты. Ответ на лечение в группе (гр.) урапидила был достоверно выше в сравнении с гр. эналаприлата (96,7 vs 73,3%, $p < 0,001$), за первый час систолическое артериальное давление (САД) в гр. урапидила снизилось с $210,5 \pm 13,6$ до $157,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а диастолическое АД (ДАД) – со $115,7 \pm 8,5$ до $86,9 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В гр. эналаприлата за первый час САД снизилось с 208,1 до 182,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – со 114,8 до 95,0 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Среднее АД снизилось в гр. урапидила со $147,3 \pm 6,3$ до $101,7 \pm 6,4$ мм рт.ст., в гр. эналаприлата – со $145,9 \pm 6,1$ до $118,4 \pm 7,3$ мм рт.ст. В течение 6 ч в гр. урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий антигипертензивный эффект. Оба препарата достоверно не влияли на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ни

в одной гр. не было выявлено значимых нежелательных явлений. Изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как и натрийуреза, были статистически недостоверны. Поскольку пациентам через 6 ч назначалась другая комбинированная терапия, то в течение последующих часов (до 72 ч) контролировалось развитие острых сосудистых событий – острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда, которых выявлено не было ни в одной гр. исследования.

Заключение. Установлено преимущество урапидила перед эналаприлатом по количеству респондеров на 1 дозу, скорости снижения АД и центрального АД. Оба препарата не влияли на ЧСС, СКФ и натрийурез.

Ключевые слова: осложненный гипертонический криз, урапидил, эналаприлат, сравнительное исследование, натрийурез, функция почек.

Поступила 15/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 28-35

Urapidil: management of complicated hypertensive crises and effects on renal function. Therapist's view

Arutyunov G.P., Oganezova L.G.*

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To compare the effectiveness of urapidil and enalaprilat in cardiac patients with complicated hypertensive crisis (HC), including the effect of the medications on renal function.

Material and methods. During 6 months, 70 patients with essential arterial hypertension (EAH), hospitalised with a diagnosis of complicated HC, were included in the study.

Results. The therapy response rates were significantly higher in the urapidil vs. enalaprilat group (96,7% vs. 73,3%, $p < 0,001$). During the first hour of the urapidil treatment, the levels of systolic blood pressure (SBP) decreased from $210,5 \pm 13,6$ to $157,8 \pm 8,3$ mm Hg ($p < 0,05$), while the levels of diastolic blood pressure (DBP) decreased from $115,7 \pm 8,5$ to $86,9 \pm 9,1$ mm Hg ($p < 0,05$). In the enalaprilat group, the respective SBP and DBP reduction was from 208,1 to 182,5 mm Hg ($p < 0,05$) and from 114,8 to 95,0 mm Hg ($p < 0,05$). Mean BP levels in the urapidil and enalaprilat groups decreased from $147,3 \pm 6,3$ to $101,7 \pm 6,4$ mm Hg and from $145,9 \pm 6,1$ to $118,4 \pm 7,3$ mm Hg, respectively. Over 6 hours, urapidil

group patients demonstrated a more prolonged, sustained antihypertensive effect. Both medications did not affect heart rate (HR) levels. In neither group, clinically significant adverse effects were registered. The changes in glomerular filtration rate (GFR) or natriuresis were non-significant. Since after 6 hours, the patients were administered other combination therapy, the risk of acute vascular events was assessed during the following hours (up to 72 hours). No cases of acute cerebrovascular events or acute myocardial infarction were registered in either study group.

Conclusion. Urapidil was more effective than enalaprilat in terms of responder number per 1 dose or BP reduction rate. Both medications did not affect HR, GFR, or natriuresis.

Key words: Complicated hypertensive crisis, urapidil, enalaprilat, comparative study, natriuresis, renal function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 28-35

В настоящее время хорошо известно, что с уровнем почечной дисфункции связан прогноз относительно жизни пациентов с кардиальной патологией и частоты летальных исходов [1]. В 1940г Volhard F обнаружил, что почки являются органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ). Гипертензивную нефропатию на разных этапах развития АГ диагностируют у 4–15% больных. Учитывая высокую распространенность АГ в разви-

тых странах (в России ~ 40% среди взрослого населения [2]), можно представить масштаб поражения почек в популяции. Не вызывает сомнения, что основной целью лечения больных АГ является адекватный контроль артериального давления (АД), т.е. достижение его целевого уровня, за который принимают АД $< 140/90$ мм рт.ст., и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР): курение, дислипидемия (ДЛП), гипергликемия, ожирение

(Ож), при этом происходит снижение риска поражения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. почек. Однако, несмотря на правильно поставленные цели и существующие инструменты для ее достижения, благодаря развитию фармакологии, у многих больных развиваются гипертонические кризы (ГК) (по данным разных исследователей, у 1-7% больных АГ, что составляет в России ~ 40 млн. случаев ГК, а в США — 500 тыс. случаев ГК ежегодно [3-9]), при которых почки подвергаются дополнительному гемодинамическому и нейрогуморальному “удару”.

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008г) ГК определяется как “остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения ПОМ” [8].

При минимальной субъективной и объективной симптоматике ГК рассматривают как неосложненные, а при наличии опасных проявлений с субъективными и объективными признаками церебральных, сердечно-сосудистых и вегетативных нарушений называют осложненными [10].

Осложненные ГК определяются также как экстренные, поскольку сопровождаются острым ПОМ (таблица 1) и требуют немедленного снижения АД, для чего применяют парентеральные препараты.

Для подбора адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) важно понимание процессов, происходящих в почках при ГК.

Для этого целесообразно рассмотреть кровоток в почке. Хорошо известно, что кровоток через почку прямо пропорционален среднему АД (АД_{ср}), а точнее, разности между величиной АД_{ср} и венозного давления в почке (АД_{ср} — Р_{вен.}) = ΔР, и обратно пропорционален общему сосудистому сопротивлению почки. Это понятие сложное и включает в себя несколько переменных величин: вязкость крови (W), радиус артериол, зависящий от тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) (R), т.е. сопротивление сосудов, и длины сосудов.

В современной нефрологии эта взаимосвязь записана в форме уравнения:

$$\text{Кровоток} = (\text{АД}_{\text{ср}} - \text{АД}_{\text{вен}}) / (W + R + I) \quad [12-14]$$

Сегодня считается неоспоримым фактом, что почечный кровоток определяется в основном АД_{ср} и степенью сокращения ГМК афферентной и эфферентной артериол.

Анализ уравнения, приведенного выше, позволяет предположить, что если градиент давления увеличится на 50%, то суммарный почечный кровоток должен увеличиться также на 50%. Однако, этого в реальных условиях не происходит, т.к. кровоток в почке регламентируется феноменом саморегуляции. Этот феномен гарантирует относительно постоянный почечный кровоток в ответ на изменение среднего почечного АД в диапазоне от 85 до

180-200 мм рт.ст. Описанный феномен может иметь только одно объяснение, основываясь на описанном уравнении, — сопротивление кровотока в почке возрастает пропорционально увеличению АД. В настоящее время ответственными за ауторегуляцию считают два почечных механизма — миогенный механизм и клубочко-канальцевая обратная связь (ККОС) [15].

При ГК, казалось бы, с помощью ауторегуляции возможно сохранение почечного кровотока: например, при АД 240/120 мм рт.ст. у человека среднее АД = $120 + 1/3 \times (240 - 120) = 160$ мм рт.ст., что находится в границах для ауторегуляции. Однако необходимо помнить, что пациенты с АГ, осложненной ГК, имеют анамнез сердечно-сосудистой патологии и измененные сосуды, в т.ч. почечные. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) даже при АД, не выходящем за пределы ауторегулярного коридора, могут существенно варьировать под влиянием медиаторов симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (САС и РААС), и с начального периода развития АГ в почках начинается морфологическая перестройка, которая вносит существенный вклад в изменение почечного кровотока. В сосудах развивается фиброзное утолщение интимы и гипертрофия ГМК, гиалиноз стенок артерий. Эти же изменения развиваются и в клубочках. Помимо изменения сосудов в почках начинает развиваться нефросклероз, фибробласты интерстиция почки характеризуются усилением пролиферативной активности, усилением синтеза коллагена и фибронектина. Облитерация артерий, нефросклероз приводит к резкому снижению почечного кровотока (запущение почечного русла), поэтому роль ауторегуляции у больных АГ значительно снижается и при ГК развивается гемодинамическое поражение почки в результате передачи повышенного АД на почечные сосуды. Поэтому быстрое и адекватное снижение АД_{ср} во время ГК является важной целью лечения.

При рассмотрении механизмов ауторегуляции, обращает на себя внимание Na и его экскреция.

Если миогенный механизм в почках аналогичен таковому во всех других участках сосудистого русла, подающего саморегуляции — сосудистая гладкая мускулатура сокращается в ответ на усиленное растяжение, то основной путь ККОС можно описать следующим образом: рост АД → рост капиллярного (гидростатического) давления в капиллярах клубочка → рост СКФ → рост скорости тока жидкости через проксимальный каналец, петлю Генле, и, что является ключевым — через macula densa.

Известно, что толстая восходящая часть петли Генле активно реабсорбирует ионы Na⁺ и Cl⁻ (но не H₂O), поэтому концентрация этих ионов в просвете канальца всегда ниже, чем в плазме. Причем чем

Таблица 1
ПОМ при экстренных ГК [11]

ГЭ
Тяжелая гипертензия, сопровождающаяся острым ПОМ:
— острым коронарным синдромом (ОКС);
— отеком легких (ОЛ);
— острым расслоением аорты;
— внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием;
— острым инфарктом мозга;
— острой или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (ПН).

быстрее ток жидкости в просвете петли Генле, тем выше концентрация ионов Na^+ и Cl^- . Это повышение концентрации Na^+ и Cl^- стимулирует *macula densa* к повышению реабсорбции этих ионов. Повышенная реабсорбция Na^+ и Cl^- увеличивает продукцию аденозина, который суживает афферентные артерии, в отличие от его эффекта на другие участки сосудистого русла. Поэтому крайне важно изучение натрийуреза у больных АГ и во время ГК для оценки степени (ст.) поражения почки и для оценки воздействия антигипертензивных препаратов (АГП), используемых для купирования ГК [15].

Важно, что на почечный кровоток также влияет симпатическая иннервация.

Афферентные и эфферентные артерии почек содержат как α -, так и β -адренергические рецепторы, однако, α -рецепторов на порядок больше, чем β , и это позволяет считать, что адреналин может вызвать только констрикцию как афферентных, так и эфферентных артериол [16]. Такой спазм одномоментно увеличивает сосудистое сопротивление в обоих участках сосудистого русла, вызывая снижение почечного кровотока и пропорциональный рост сосудистого сопротивления. У пациента вне стресса и имеющего нормальный уровень АД роль симпатической иннервации в регуляции почечного кровотока мала, ею можно пренебречь. Однако у пациента с ГК уровень адреналина значимо превосходит нормальный уровень и оказывает заметное влияние

на почечный кровоток. Спазм афферентной артерии приводит к снижению гидростатического давления в петлях клубочка, однако, одномоментный спазм эфферентной артериолы окажет противоположный эффект. Решающая роль в этом процессе принадлежит резкому снижению плазмотока, а, следовательно, значимому росту онкотического давления в петлях клубочка, в результате чего уменьшается СКФ.

Важной особенностью повышения активности симпатической нервной системы (СНС) является снижение натрийуреза и экскреции H_2O . Это явление принято объяснять как снижением СКФ, так и резким уменьшением канальцевой реабсорбции натрия и воды.

Поэтому актуальным представляется исследование препаратов, блокирующих α -рецепторы, и их воздействие на натрийурез.

В настоящее время число парентеральных препаратов с предсказуемым и управляемым антигипертензивным действием резко ограничен, многие из таких препаратов либо не в полной мере воздействуют на основные патогенетические аспекты формирования гипертензивной энцефалопатии (ГЭ), либо обладают крайне нежелательными побочными эффектами (ПЭ) [17].

В таблице 2 представлена характеристика некоторых лекарственных средств, рекомендованных для купирования ГК у больных АГ.

При быстром наступлении эффекта урапидил обладает наибольшей продолжительностью действия. Антигипертензивный эффект урапидила (Эбрантил®, НИКОМЕД, Германия) объясняется в первую очередь селективной блокадой α_1 -адренорецепторов. Но в отличие от других антагонистов α_1 -адренорецепторов (например, празозина), которые действуют лишь на периферии, вызывая выраженную вазодилатацию, урапидилу свойственно центральное действие. Урапидил в меньшей степени вызывает ортостатическую гипотензию, чем перифе-

Таблица 2
Препараты при экстренных ГК [17]

Препарат	Доза	Наступление эффекта	Продолжительность	ПЭ
Нитропруссид натрия	0,25–10 мг/кг/мин	Немедленно	1–2 мин	Гипотензия, рвота, отравление цианидом
Лабеталол	20–80 мг болюсно; 1–2 мг/мин в/в капельно	5–10 мин	2–6 ч	Тошнота, рвота, блокады, бронхоспазм
Нитроглицерин	5–100 мг/мин	1–3 мин	5–15 мин	Головная боль, тринитратная рвота
Эналаприлат	1,25–5,00 мг болюсно	15 мин	4–6 ч	Гипотензия, почечная недостаточность, ангионевротический отек
Фуросемид	40–60 мг	5 мин	2 ч	Гипотензия
Фенолдопам	0,1–0,6 мг/кг/мин	5–10 мин	10–15 мин	Гипотензия, головная боль
Никардипин	2–10 мг/ч	5–10 мин	2–4 ч	Рефлекторная тахикардия, гиперемия лица
Гидралазин	10–20 мг болюсно	10 мин	2–6 ч	Рефлекторная тахикардия
Фентоламин	5–10 мг/мин	1–2 мин	3–5 мин	Рефлекторная тахикардия
Урапидил	25–50 мг болюсно	3–4 мин	8–12 ч	Седативный эффект

рические вазодилататоры. Отсутствие выраженной ортостатической гипотензии может быть также следствием сбалансированного действия на тонус артериол и вен. Таким образом, урапидил является эффективным АГП, обеспечивающим благоприятные гемодинамические показатели [18-20].

В то же время в отличие от клонидина или гуанфацина, антигипертензивный эффект которых объясняется центральным действием, центральный антигипертензивный эффект урапидила связан не со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, а со стимуляцией серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра. Благодаря этому урапидил снижает активность преганглионарных симпатических нейронов, потому, несмотря на активное сосудорасширяющее и антигипертензивное действие, не вызывает рефлекторной тахикардии. Даже при быстром внутривенном (в/в) введении урапидил не вызывает сколько-нибудь существенных нарушений сердечного выброса (СВ). Показано, что антигипертензивное действие урапидила сопровождается не снижением, а повышением перфузии некоторых органов и тканей, в частности почек, кишечника и конечностей. Эбрантил повышает кровоток в почке и снижает резистивность сосудов почки у пациентов с умеренной АГ и сохранной функцией почки. Это происходит из-за того, что урапидил не препятствует симпатическим реакциям на физиологический стимул и не влияет на депрессорные и прессорные реакции, индуцированные барорецепторами (способность барорецепторов регулировать сердечное и системное кровообращение остается сохранной) [19].

Несмотря на доказанную антигипертензивную эффективность урапидила и его положительное гемодинамическое влияние на почку, известно, что применение антагонистов α_1 -адренорецепторов связано с задержкой натрия и воды, что крайне неблагоприятно у больных с ГК, и может снижать антигипертензивную активность препаратов (явление “псевдотолерантности”) [21], в связи с чем представляется актуальным сравнение урапидила и внутривенной формы ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлата (который обладает выраженным антигипертензивным действием, нефропротективными свойствами и довольно часто используется при лечении ГК в России) по их влиянию на функцию почки у больных с осложненным ГК и сохранной функцией почки.

Исходно целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата урапидил, раствор для в/в введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, в сравнении с эналаприлатом, раствор для в/в введения в ампулах 1,25 мг (1 мл), в лечении осложненных ГК при эссенциальной АГ I-III ст. В рамках исследования проводилось 2 подисследования — по оценке влияния урапидила на

показатели центральной гемодинамики и функцию почек.

Дизайн

Набор пациентов в это открытое, рандомизированное, сравнительное исследование осуществлялся в течение 6 мес. Интервал между началом ГК и поступлением в стационар составлял < 6 ч.

Исследование включает следующие периоды:

- Скрининг — оценка соответствия критериям включения/исключения
- Период рандомизации
- Период открытого лечения, который будет длиться до 6 ч.
- Период наблюдения до 72 ч.

Критерии эффективности лечения

Исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики ГК и снижение уровня САД < 180 и ДАД < 120 мм рт. ст. (или снижение ДАД на 20-25% в течение 60-120 мин. при исходном ДАД < 120 мм рт.ст.).

Материал и методы

Пациенты. Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте 18-70 лет.
- Установленный диагноз “Первичная АГ I-III ст.”
- Госпитализация по поводу осложненного ГК, определяемого как повышение диастолического АД (ДАД) > 100 мм рт.ст. и признаков ПОМ, таких как ГЭ, стенокардия, носовое кровотечение.
- Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.
- Отсутствие введения парентеральных форм АГП на догоспитальном этапе.

Критериями не включения были сердечно-сосудистые катастрофы в течение 3 мес. до начала исследования, любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания: СН, анемия, сахарный диабет (СД), аутоиммунные, онкологические заболевания, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и др., вторичные АГ, гиперчувствительность к урапидилу, эналаприлу и вспомогательным веществам, входящим в состав изучаемых препаратов, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток; возраст < 18 лет, беременность, период лактации.

Критерием исключения было обнаружение признаков заболевания почек, о чем свидетельствует снижение клиренса креатинина (ККр) < 60 мл/мин, вычисленный по формуле Кокрофта-Голта.

Препараты сравнения. Урапидил, раствор для в/в введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, вводился в/в, медленно, начальная доза составляла 12,5 мг, при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила с дальнейшими интервалами не менее 15 мин. до наступления эффекта или суммарной дозы 75 мг.

Эналаприлат, раствор для в/в введения в ампулах 1,25 мг (1 мл) вводили в/в, в течение 5 мин медленно. Повторное введение было возможно только через 6 ч.

При отсутствии эффекта или при повторном повышении АД в течение 45 мин после начала лечения было

Таблица 3

Нормативы ПВ и ИА				
	Оптимальные	Нормальные	Повышенные	Патологические
AIx80, %	< -30	≥ -30 ≤ -10	> -10 ≤ 10	> 10
СПВ, м/с	< 7	≥ 7 < 10	≥ 10 < 12	≥ 12

Примечание: измерение полностью автоматизировано и компьютеризировано.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель/Гр.	Урапидил	Эналаприлат
Число (n)	31	30
Возраст, лет	60,61±8,31	60,77± 8,20
Пол (ж/м)	20/11	18/12
САД, мм рт.ст.	210,49±13,63	208,13±13,60
ДАД, мм рт.ст.	115,71±8,54	114,8±6,53
ЧСС, уд/мин	83,16±11,23	80,23±9,93
ОНМК в анамнезе (% пациентов)	6,45	3,33
ОИМ в анамнезе (% пациентов)	9,7	13,3
Стенокардия в анамнезе (% пациентов)	16,1	16,7
ПОМ:		
– ГЭ (%)	25,8	33,3
– стенокардия (%)	19,3	23,4
– носовое кровотечение (%)	19,3	13,3
– ГЭ+носое кровотечение	35,5	30
СКФ, мл/мин	73,45±7,79	70,37±7,57

возможно назначение терапии per os – Каптоприл сублингвально 25 мг.

Значимые нежелательные явления (ЗНЯ) определялись как снижение САД < 100 мм рт.ст. с появлением транзиторной симптоматики со стороны нервной или сердечно-сосудистой систем. Нежелательные явления (НЯ) определялись как появление жалоб пациента без изменения неврологического статуса или изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для оценки состояния центральной гемодинамики использовался метод апplanationной тонометрии. Центральное артериальное давление (ЦАД), в отличие от периферического АД, модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла (МЦР), поэтому данный показатель косвенно отражает состояние всего сердечно-сосудистого русла. Влияния АГП на показатели центральной гемодинамики могут отличаться за счет различий в точках приложения их эффектов в сосудистом русле. Поскольку высокое давление в корне аорты транслируется на сосуды головного мозга и на сосуды почки, быстрое, но плавное снижение ЦАД крайне важно при развитии ГК, и позволяет избежать развитие более тяжелых осложнений ГК.

Апplanationная тонометрия выполнялась с помощью артериографа TensioClinic. Измерение показателей центральной гемодинамики возможно с помощью артериографии методом апplanationной тонометрии. Измерения основываются на том факте, что при сокращении сердца первая пульсовая волна отражается от бифуркации аорты, что приводит к появлению вторичной волны, которая может быть зарегистрирована на кривой САД (поздний систолический

пик). Вторичная (отраженная) волна накладывается на первичную волну за время (RT S35), зависящее от ригидности (жесткости) аорты и амплитуды (AIx), отражающей тонус периферических артерий (общая артериальная ригидность). Поэтому, зная время отражения (RT S35) и расстояние между югулярной вырезкой грудины и лонной костью (JUG-SY), может быть рассчитана скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (PWV S35).

Путем определения амплитуды отраженной и первичной волн можно вычислить индекс аугментации (AIx, ИА), который дает информацию как о ригидности аорты (наличие атеросклероза), так и периферическом сосудистом сопротивлении. Учитывая, что данный индекс находится в линейной зависимости от ЧСС, при расчетах в качестве стандартных приняты значения соответствующие ЧСС 80 уд/мин. Нормативы ПВ и ИА приведены в таблице 3.

СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта исходно, через 3 и 6 ч после введения исследуемых препаратов.

Натрийурез измерялся в моче, полученной путем самопроизвольного мочеиспускания, до введения препаратов и собранной с интервалом в 3 ч после введения исследуемых препаратов (т.е. анализ проводился через 3 и 6 ч после введения препаратов).

Для статистической обработки использовали программное обеспечение Statistica 6.0. При изложении результатов применяли методы описательной статистики. Все количественные показатели представлены в форме среднего значения (M)±стандартное отклонение (S). Для суждения о значимости различий между сравниваемыми показателями рассчитывали критерий Стьюдента (Student's t-values). Статистически значимыми признавали значения p<0,05.

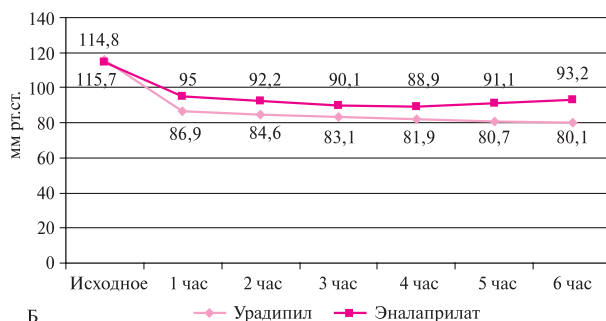
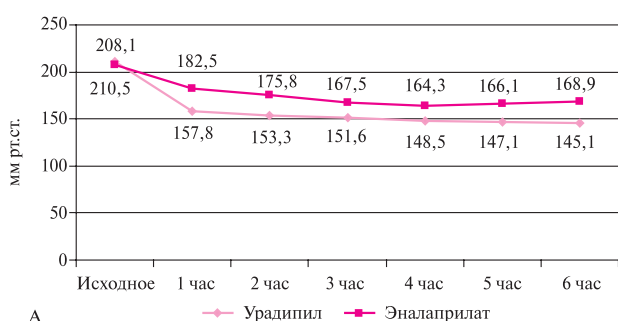


Рис. 1 Динамика САД (а) и ДАД (б) в течение 6 час. после в/в введения первой дозы урапидила и эналаприлата.

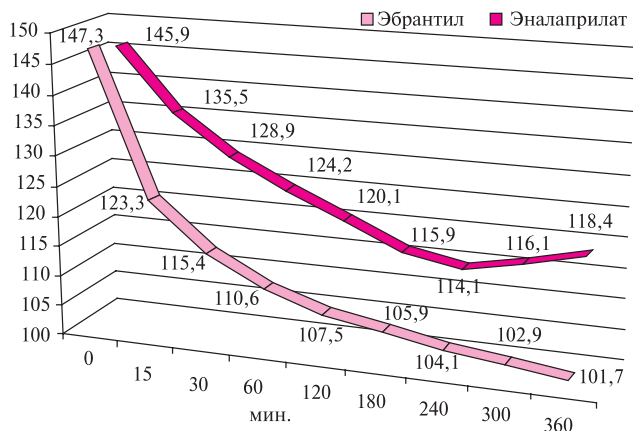


Рис. 2 Динамика АДср. в течение 6 ч после в/в введения первой дозы урапидила и эналаприлата.

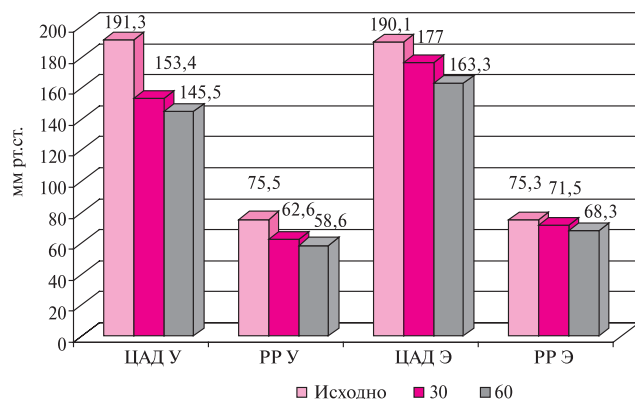


Рис. 3 Динамика ЦАД и ПАД (РР) в гр. урапидила и эналаприлата.

Результаты

Всего в исследование включены 70 пациентов, из них в гр. Эбрантила выбыли 4 пациента (1 – отзыв согласия и 3 – СКФ<60 мл/мин), в гр. эналаприлата – 5 человек (2 – отзыв согласия, 3 – СКФ<60 мл/мин). В конечном анализе данных участвовали 31 и 30 пациентов в каждой гр., соответственно.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Влияние на АД и ЧСС

Ответ на лечение в гр. урапидила был достоверно выше в сравнении с гр. эналаприлата – 96,7 vs 73,3% ($p<0,001$), где 8 пациентам потребовалось назначение дополнительной АГТ (в группе урапидила повторное введение препарата потребовалось у 1 пациента). При введении второй дозы урапидила ответ наблюдался у 100% пациентов. За первый час САД в гр. урапидила снизилось с $210,5\pm13,6$ до $157,8\pm8,3$ мм рт.ст. ($p<0,05$), а ДАД – со $115,7\pm8,5$ до $86,9\pm9,1$ мм рт.ст. ($p<0,05$). В гр. эналаприлата за первый час САД снизилось с 208,1 до 182,5 мм рт.ст. ($p<0,05$), ДАД – со 114,8 до 95,0 мм рт.ст. ($p<0,05$).

Оценивались также продолжительность антигипертензивного эффекта (от момента первого введения препарата в течение 6 ч). В гр. урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий антигипертензивный эффект (рисунок 1).

Среднее АД снизилось в гр. урапидила со $147,3\pm6,3$ до $101,7\pm6,4$ мм рт.ст., в гр. эналаприлата – со $145,9\pm6,1$ до $118,4\pm7,3$ мм рт.ст. Динамика АДср представлена на рисунке 2.

Оба препарата достоверно не влияли на ЧСС. В гр. урапидила ЧСС снизилась с $85,5\pm16,9$ до $85,3\pm11,9$ уд./мин ($p>0,05$), в гр. эналаприлата – с $87,4\pm10,0$ до $86,2\pm7,9$ уд./мин ($p>0,05$).

Влияние препаратов на показатели центральной гемодинамики

В гр. урапидила за первый час ЦАД снизилось со $191,3\pm13,8$ до $145,5\pm8,8$ ($p<0,05$), изменение ПАД было статистически недостоверно – с $75,5\pm17,37$ до $58,6\pm12,1$, ($p>0,05$).

В гр. эналаприлата за первый час статистически значимого изменения ЦАД – с $190,1\pm12,3$ до $163,3\pm20,7$, ($p>0,05$) и ПАД – (с $75,3\pm14,1$ до $68,3\pm20,9$, ($p>0,05$)) не наблюдалось (рисунок 3).

В гр. урапидила за первый час СПВ достоверно не изменилась – с $12,6\pm2,7$ до $9,4\pm2,4$ м/с, ($p>0,05$), ИА снизился с $20,1\pm5,0$ до $8,8\pm3,9$ % ($p<0,05$). В гр. эналаприлата за первый час СПВ также достоверно не изменилась – с $11,6\pm2,1$ до $8,7\pm2,1$, ($p>0,05$), а ИА снизился с $17,8\pm3,8$ до $8,5\pm3,1$ % ($p<0,05$).

Влияние препаратов на почечную функцию

В гр. урапидила и эналаприлата не наблюдалось статистически достоверного изменения СКФ за

6 ч — с $73,5 \pm 7,8$ до $77,3 \pm 9,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, ($p > 0,05$) и с $70,3 \pm 7,6$ до $74,4 \pm 7,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, ($p > 0,05$), соответственно. Ни урапидил, ни эналаприлат не влияли на натрийурез.

Нежелательные явления

В обеих гр. отсутствовали ЗНЯ. В гр. урапидила у 1 пациента (3,2%) наблюдалось снижение АД за первые 15 мин. (САД — со 180 до 135 мм рт.ст., ДАД — со 126 до 92 мм рт.ст.) — на 25% и ~ 27%, что сопровождалось появлением головной боли. При дополнительном обследовании этого пациента было выявлен атеросклероз сонных артерий. У 1 пациента было отмечено появление головокружения (3,2%). В гр. эналаприлата отмечалось появление незначительной головной боли и головокружения — каждое НЯ у 1 пациента (3,3%).

Наблюдение в течение 72 ч

Поскольку пациентам через 6 ч назначали другую комбинированную терапию, то в течение последующих часов (до 72 ч) контролировали развитие острых сосудистых событий — острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острого инфаркта миокарда (ОИМ), которые не были выявлены ни в одной гр. исследования.

Обсуждение

ПОМ при АГ, в т.ч. почек, остается крайне актуальной проблемой современной кардиологии. Увеличение риска ПОМ при ГК требует адекватного и эффективного снижения АД в экстренной ситуации. Несмотря на достижения фармакологии и наличие ряда сравнительных исследований в/в форм АГП для купирования ГК, нельзя останавливать поиски средств, подходящих для разных клинических ситуаций. В настоящем исследовании сопоставляли эналаприлат (единственный разрешенный в/в ИАПФ, разрешенный для купирования ГК) и урапидил — блокатор постсинаптических α_1 -рецепторов, обладающий центральным действием. Применение в данном исследовании невысокой дозы урапидила — 12,5 мг (вместо 25 мг, которые ранее применялись в ряде работ) привело к более плавному снижению АД, и позволило избежать осложнений, связанных с резким падением перфузионного давления. Поэтому в настоящем исследовании отмечено редкое возникновение НЯ, число которых было сопоставимо с группой эналаприлата.

В представленном исследовании 73,3% пациентов ответили на лечение эналаприлатом, что согласуется с результатами других работ [4,7]. Однако этот уровень реакции невысок, кроме того, неудобство применения этого препарата заключается в том, что клиническое действие наблюдается не в первые мин, а только начинается через ~ 15 мин после в/в введения. Период полувыведения эналаприлата на начальной стадии составляет ~ 11 ч, он наблюдается в плазме крови на протяжении 96 ч, и его можно вводить повторно лишь через 6 ч.

Отмечается хорошая переносимость препарата, однако его эффективность при ГК не более чем средняя.

Урапидил — препарат, который обеспечивает начало снижения АД уже в течение 5 минут после введения, через 15 мин можно наблюдать выраженный клинический эффект. Период полувыведения после в/в болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч), при неэффективности первой дозы урапидил можно повторно вводить уже через 15 мин.

В этом исследовании доля респондеров на первую дозу урапидила составила 96,7%, на 2 дозу — 100%. Важно, что статистически достоверная разница между 2 гр. лечения достигнута уже на 15 мин после введения препаратов. Время до наступления эффективного снижения САД и ДАД (САД < 180 и ДАД < 120 мм рт.ст., что составило минимум 15% от исходного значения) наблюдалось в гр. урапидила уже на 15 мин, в то время как в гр. эналаприлата — лишь на 120 мин. Важным показателем является также АД_{сред.}, поскольку от него зависит почечная ауторегуляция. В гр. урапидила наблюдалось более выраженное и быстрое снижение АД ср.

Также было показано, что повышения ЧСС на фоне лечения урапидилом и эналаприлатом не происходило. Это согласуется с данными других исследований урапидила и отличает урапидил от α_1 -АБ без центрального действия. При сопоставимом снижении АД, доксазозин достоверно увеличивал ЧСС в сравнении с плацебо (+25%, $p < 0,05$), в то время как урапидил — нет (12%, $p > 0,05$). И при сравнении гр. урапидила и доксазозина выявлено, что ЧСС в гр. доксазозина была достоверно выше ($p < 0,05$) [22].

В настоящем исследовании оценивались показатели центральной гемодинамики. Ст. увеличения САД в периферических артериях относительно САД в аорте сильно варьирует у разных субъектов и определяется модулем эластичности изучаемых артерий и удаленностью места измерения. В силу этого манжеточное давление в плечевой артерии далеко не всегда соответствует давлению в нисходящей аорте. При ГК это важно, поскольку именно высокое давление в корне аорты транслируется на сосуды почек. В гр. урапидила происходило достоверное снижение ЦАД уже на 30 мин после введения препарата — со $191,3 \pm 13,8$ до $153,4 \pm 9,2$ мм рт.ст., в то время как в гр. эналаприлата — со $190,1 \pm 12,3$ до лишь $177,0 \pm 11,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

По современным представлениям ПАД является главным гемодинамическим предиктором развития всех сердечно-сосудистых осложнений, а повышенная СПВ рассматривается как маркер развития ССЗ и смертности от них. Косвенные индексы аортальной жесткости и отраженной волны, такие как ЦАД и ИА, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности [23]. В

настоящем исследовании в обеих гр. не наблюдалось статистически значимого снижения ПАД и СПВ в течение 1 ч ($p > 0,05$). Достоверное различие выявлено только для ИА.

Крайне важна не только скорость эффективного снижения АД, но и продолжительность антигипертензивного эффекта, поскольку в случае диуретической терапии (салуретика, осмодиуретика) возможно возникновение так называемых рикошетных кризов, когда после массивного диуреза с резким снижением АД через 10–12 ч происходит задержка натрия, воды и значительное повышение АД. В ответ на острое уменьшение объема циркулирующей плазмы активизируются РААС и САС, в связи с чем рикошетные кризы протекают тяжелее первичных [24]. Поэтому способность урапидила поддерживать стойкий антигипертензивный эффект в течение 6 ч крайне важное свойство для больных с ГК.

С другой стороны, именно возможное влияние урапидила на натрийурез (показано, что блокаторы α_1 -рецепторов празозин и индорамина не влияют на СКФ, но уменьшают натрийурез, приводя к задержке натрия и воды [25]), явилось причиной изучения нами динамики СКФ и натрийуреза в 2 гр. По

результатам настоящего исследования, ни в гр. урапидила, ни в гр. эналаприлата не произошло значимого изменения СКФ и натрийуреза. Таким образом, у пациентов с сохранной функцией почек оправдано применение препарата с быстрым наступлением и более стойким антигипертензивным эффектом.

Заключение

Таким образом, доля респондеров на первую дозу препарата среди больных АГ, госпитализированных с диагнозом “осложненный гипертонический криз”, в гр. урапидила было достоверно больше, чем в гр. эналаприлата. Статистически достоверная разница по эффективному снижению САД и ДАД между 2 гр. лечения была достигнута уже на 15 мин после введения препаратов, причем стойкий антигипертензивный эффект поддерживался в течение 6 ч. в группе урапидила. Кроме того, только в гр. урапидила происходило достоверное снижение ЦАД уже на 30 мин после введения препарата, а затем и ИА. В гр. урапидила и эналаприлата не наблюдалось статистически достоверных изменений ЧСС, СКФ и натрийуреза.

Литература

- Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация в клинической практике. Клин нефр 2009; 1: 29–40.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50.
- Global Health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization 2009.
- Varonj, Marik P.E. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000; 118: 214–27.
- Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356: 411–7.
- Elliott W.J. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. J Clin Hypertens 2004; 6: 587–92.
- Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 2006; 24: 135–46.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): Прил. 2.
- Rhoney D., Peacock W.F. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. Am J Health systpharm 2009; 66: 1343–52.
- Верткин А.Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В. и др. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе. РМЖ том 9, № 20 СКОРАЯ ПОМОЩЬ 863–7.
- Энрико Агабити Розеи, Массимо Салветти. Купирование неотложных и экстренных гипертонических кризов. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2006; 7: 28.
- Brenner B.M., Rector F.C. Jr. The kidney. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co 1991
- Seldin D.W., Giebisch G. The kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. NY Raven Press 1992.
- Windhager E.E. Renal Physiology In Handbook of Physiology, Section 8. NY: Oxford University Press 1992.
- Арутюнов Г.П. “Патофизиологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью”. Ж Серд недост 2008; 9(5) (49): 234–50.
- Moss N.G., Colindres R.E., Gottschalk C.W. Neural control of renal function. In Windhager E.E. “Renal physiology” NY, Oxford University Press 1992, chapter 22.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
- Gillis R.A., Dretchen K.L., Namath I., et al. Hypotensive effect of urapidil: CNS site and relative contribution. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: 103–9.
- Ramage A.G. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT_{1A} receptors. Br J Pharmacol 1991; 102: 998–1002.
- Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Контроль АД в остром периоде инсульта, Consilium Medicum, Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 28–34.
- Bauer J.H. Adrenergic blocking agents and the kidney. J Clin Hypertens 1985; 1: 199–221.
- Kurt Stoschitzky. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate, Eur J Clin Pharmacol (2007) 63: 259–62.
- Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? Кардиология 2007; 9: 15–23.
- Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. Киев. Здоровье 1987; 168 с.
- Bauer J.H. Adrenergic blocking agents and the kidney. J Clin Hypertens 1985; 1:199–221.

Антигипертензивные и метаболические эффекты комбинации лерканидипина с различными антигипертензивными препаратами в условиях повседневной клинической практики

Чичеро А.Ф., Герокарни Б., Ростиччи М., Борги К.

Университет Болоньи, Болонья, Италия

Целью исследования была оценка антигипертензивных и метаболических эффектов лерканидипина в сочетании с различными антигипертензивными препаратами (АГП) первой линии в условиях повседневной клинической практики. В исследование были последовательно включены 162 пациента с неосложненной первичной гипертензией (АГ), которые частично отвечали на монотерапию лерканидипином в течение предшествующих 24 мес. Всем участникам назначался лерканидипин (10–20 мг/сут.) в сочетании с β -блокаторами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества по изучению гипертензии и Европейского общества кардиологов. Все участники полностью выполнили протокол исследования. За весь период наблюдения не было зарегистрировано побочных эффектов (ПЭ), связанных с приемом изучаемых препаратов. Сочетание лерканидипина с иными АГП приводило к дополнительному снижению систолического либо диастолического артериального давления (АД), независимо от класса дополнительно назначаемых препаратов ($p < 0,05$ для всех сравнений). Степень снижения АД в различных группах комбинированной терапии

достоверно не различалась. Дополнительное назначение иных АГП не оказывало существенного влияния на сывороточные уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности ($p > 0,05$ для всех сравнений). На фоне комбинированной терапии лерканидипином и ИАПФ либо БРА наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак и сывороточной концентрации триглицеридов (ТГ). Таким образом, данное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии лерканидипином. Прием лерканидипина в сочетании с препаратами, блокирующими эффекты ренин-ангиотензиновой системы, сочетался с достоверным снижением уровней ТГ и глюкозы плазмы натощак.

Ключевые слова: лерканидипин, гипертензия, метаболические эффекты, монотерапия, комбинированная терапия.

Адаптированный перевод из журнала *Clinical and Experimental Hypertension*, Early Online: 1–5, (2011)

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 36–40

Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice

Arrigo F.G. Cicero, Beatrice Gerocarni, Martina Rosticci, Claudio Borghi

Department of Internal Medicine, Aging and Kidney Diseases, S. Orsola-Malpighi University Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

The aim of this study is to assess the blood pressure (BP) and metabolic effects of lercanidipine when combined with other classes of first-line antihypertensive drugs in day-to-day clinical practice. For this study, we consecutively enrolled 162 patients with uncomplicated primary hypertension, who are partial responders to the treatment with lercanidipine over a period of 24 months. Patients were then allocated to the combination of lercanidipine (10–20 mg/day) with β -blockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin-II receptor blockers according to compelling indications (if any) and/or suggestions of European Society of Hypertension–European Society of Cardiology (ESH–ESC) guidelines. All the enrolled patients completed the study and no adverse drug reaction was registered during the research period. The association of a second drug with lercanidipine determined an additional BP decrease of either systolic BP or diastolic BP independently from the type of drug added (P always < 0.05). The additional effect of lercanidipine appears widely distributed with no

significant differences in the size of BP decrease. From the metabolic point of view, the addition of a second drug did not determine a significant variation in the serum levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol (P always > 0.05). Conversely, a significant decrease in fasting plasma glucose and serum levels of triglycerides has been observed in patients where lercanidipine has been combined with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin-II receptor blocker. In conclusion, in our study we observed that lercanidipine-based protocols are well tolerated and efficacious in reducing BP. Moreover, the association of lercanidipine with renin–angiotensin system blockers is also associated with significant improvements in triglycerides and fasting plasma glucose.

Keywords: lercanidipine, hypertension, metabolic effect, monotherapy, combination therapy

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 36–40

Введение

В настоящее время существует обширная доказательная база, подтверждающая важность нормализации артериального давления (АД) либо оптимизации контроля АД для достоверного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Тем не менее, у значительной доли лечащихся пациентов с артериальной гипертензией

(АГ), даже в экономически развитых странах Запада, уровни АД остаются субоптимальными либо не контролируются [2,3]. Неадекватная коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) при сохраняющихся высоких цифрах АД является одной из ведущих причин неадекватного контроля АД [4].

Антагонисты кальция (АК) широко применяются для лечения АГ как в виде монотерапии, так

и в сочетании с иными антигипертензивными препаратами (АГП) первой линии. Терапия АК ассоциируется с хорошим снижением систолического АД (САД) [5].

Основным побочным эффектом (ПЭ) АК являются периферические отеки, частота развития которых достоверно ниже для препаратов второго поколения (например, лерканидипина) [6]. Несмотря на сопоставимую антигипертензивную эффективность лерканидипина и других АК первого либо второго поколений, терапия лерканидипином ассоциировалась с достоверным снижением риска развития периферических отеков (относительный риск (ОР) 0,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31-0,62) [7]. Более того, у принимавших лерканидипин больных, по сравнению с получавшими АК первого поколения пациентами, была достоверно ниже частота досрочного прекращения терапии вследствие развития периферических отеков (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,12-0,47) либо иных ПЭ (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,33-0,77) [7]. В последних клинических рекомендациях по лечению АГ, подготовленных European Society of Hypertension и European Society of Cardiology, ESH-ESC, подчеркивается важность долгосрочной приверженности терапии и, для большинства больных, необходимость назначения комбинации АГП для достижения адекватного контроля сердечно-сосудистого риска (ССР), ассоциируемого с АГ [8]. В данных рекомендациях АК рассматриваются в качестве препаратов, которые могут назначаться совместно с большинством АГП иных классов, для достижения целевых уровней АД [8]. С учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств лерканидипина, этот препарат может стать идеальным компонентом комбинированной АГТ в условиях повседневной клинической практики.

Целью данного исследования является оценка антигипертензивных и метаболических эффектов лерканидипина, в сочетании с различными АГП первой линии, в условиях повседневной клинической практики.

Материал и методы

В настоящее исследование были последовательно включены 162 пациента с неосложненной первичной АГ, которые частично отвечали на 24-месячную терапию лерканидипином (10-20 мг/сут.), назначенную либо врачами общей практики, либо врачами-специалистами Центра по профилактике и лечению гипертензии Университета Болоньи.

На основании результатов ранее выполненных исследований [6], "частично отвечающими" на терапию считались пациенты, у которых после 12 нед. лечения уровни САД снижались на 6-10 %, без достижения целевых значений АД согласно рекомендациям ESH-ESC (<140/90 мм рт.ст. при низком и умеренном ССР

и <130/80 мм рт.ст. при высоком и очень высоком ССР).

Критериями исключения были вторичная пролактинемия ССЗ; подозрение на недостаточную приверженность исходной терапии; сахарный диабет (СД) или дислипидемия — нелеченные, либо при недавней (до 3 мес.) смене терапии, либо при необходимости коррекции лечения для адекватного контроля заболевания.

Всем участникам назначалась комбинированная терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) и β -адреноблокаторами (β -АБ) (n=34), диуретиками (Д) (n=31), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (n=56) либо блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) (n=41), согласно показаниям, либо в соответствии с рекомендациями ESH-ESC [8], либо по усмотрению врача-исследователя.

У каждого пациента измерение уровней АД, с выслушиванием I и V тонов Короткова, выполнялось на правой руке, в положении сидя, с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра (Erkameter 3000, ERKA, Bad Tölz, Германия) с манжеткой адекватного размера. Уровни АД измерялись одним и тем же специалистом на каждом клиническом визите, в утренние часы, до приема препаратов, после 10-минутного отдыха в тихом помещении. На основании трех последовательных измерений, выполненных с интервалами в 1 мин, рассчитывались средние уровни АД. Измерение АД осуществлялось врачами, непосредственно не участвующими в исследовании, во избежание систематической ошибки измерения [9].

Плазменные уровни биохимических показателей определялись натощак, после 12-часового ночного голодания. У всех участников забор образцов венозной крови выполнялся утром, в период с 08:00 до 09:00 ч. После добавления раствора $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ (1 мг/мл), образцы центрифугировались в течение 15 мин (3000g), при температуре 4°C. Сразу же после центрифугирования образцы плазмы замораживались и сохранялись до 3 мес., при температуре -80°C. Уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы определялись с помощью стандартных методик. Все измерения выполнялись централизованно, в лаборатории научно-исследовательского отдела. Забор и стандартизованный анализ клинических образцов выполнялся квалифицированными сотрудниками лаборатории [10].

Данное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Университета Болоньи. До включения в исследование у всех участников было получено информированное согласие.

Сравнение исходных характеристик участников исследования выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера для категориальных переменных. Все данные представлены в виде "среднее значение $\pm$ стандартное отклонение". Для всех сравнений различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты полностью выполнили его протокол. За весь период

Таблица 1

Исходные характеристики участников исследования.

Признак	β-АБ (n=34)	Д (n=31)	ИАПФ (n=56)	БРА (n=41)
Возраст (лет)	63,8±12	62±13	61,9±9	62,4±9
ИМТ (кг/м ²)	26,1±3	26,3±3	25,9±3	26,4±3
САД (мм рт. ст.)	143,9±9	142,7±9	145,0±9	144,1±9
ДАД (мм рт. ст.)	86,1±7	87,4±7	87,0±7	86,0±7
ГПН (мг/дл)	86,4±11	87,3±11	86,9±11	87,1±11
ОХС (мг/дл)	223,5±34	215,3±37	220,7±33	219,7±33
ХС ЛНП (мг/дл)	139,4±16	136,1±14	141,4±27	138,4±27
ХС ЛВП (мг/дл)	47,7±14	45,7±17	46,6±11	48,6±11
ТГ (мг/дл)	109,7±31	113,4±52	106,3±49	110,3±49

Примечание: β-АБ – β-адреноблокаторы; Д – диуретики; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

наблюдения не было зарегистрировано ПЭ, связанных с приемом изучаемых препаратов.

В таблице 1 представлены исходные характеристики участников исследования и распределение пациентов по группам АГТ. Группы терапии существенно не различались по исходным значениям основных изучаемых параметров.

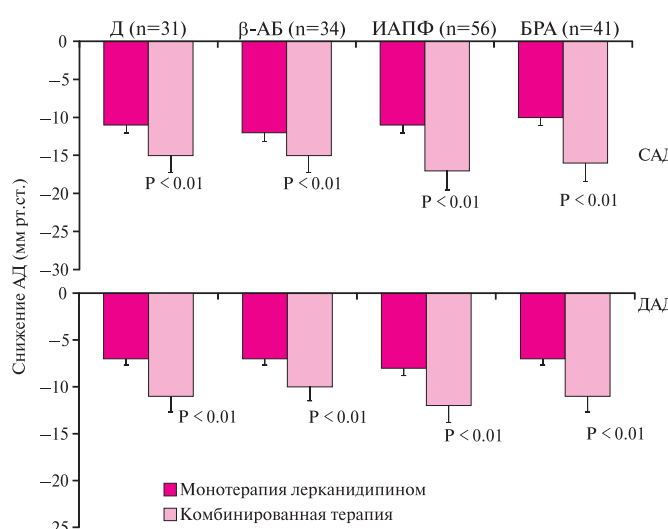
Сочетание лерканидипина с иными АГП приводило к дополнительному снижению САД либо диастолического АД (ДАД), независимо от класса дополнительно назначаемых препаратов ($p < 0,05$ для всех сравнений) (рисунок 1). Степень дополнительного снижения АД не зависела от класса второго АГП.

Комбинированная АГТ не сопровождалась выраженными изменениями сыровоточных уров-

ней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП ($p > 0,05$ для всех сравнений). В то же время, при сочетании лерканидипина с ИАПФ либо БРА наблюдалось достоверное снижение уровней глюкозы плазмы натощак и сыровоточных уровней ТГ (рисунок 2).

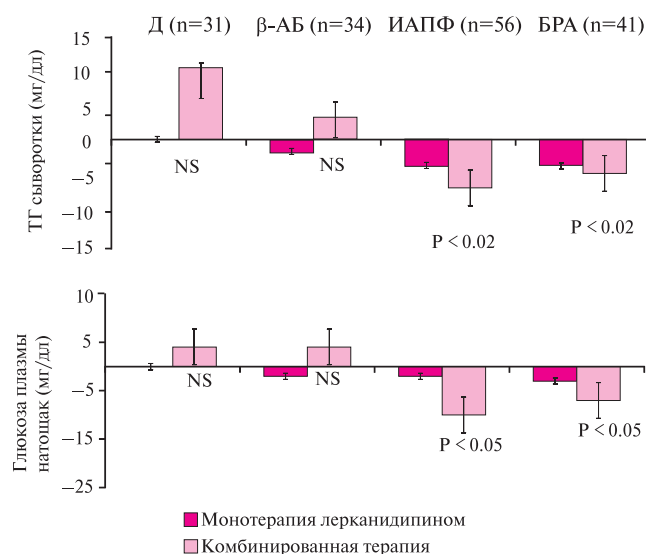
Обсуждение

В данном исследовании, выполненном в условиях повседневной клинической практики, было продемонстрировано, что сочетание лерканидипина с представителями иных классов АГП позволяет существенно улучшить контроль АД. Сочетание лерканидипина с препаратами, блокирующими действие ренин-ангиотензиновой системы (РАС), оказывало благоприятное влияние на ряд метаболи-



Примечание: Д – диуретики; β-АБ – β-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 1 Антигипертензивный эффект лерканидипина в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП.



Примечание: Примечание: NS, not significant – отсутствие статистически значимых различий; Д – диуретики; β-АБ – β-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 2 Метаболические эффекты лерканидипина в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП: влияние на уровни ТГ и глюкозы плазмы натощак.

ческих параметров, таких как глюкоза плазмы натощак и ТГ сыворотки. Положительный эффект блокаторов РАС на показатели липидного и углеводного обмена хорошо известен [11], но, как правило, он развивается на фоне более длительной терапии. Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что монотерапия лерканидипином создает оптимальные условия для проявления метаболических эффектов блокаторов РАС. Этот феномен может объясняться выраженным антиокислительным действием лерканидипина, отмеченным как *in vitro* [12], так и у человека [13], где показано, что окислительный стресс связан с инсулинорезистентностью (ИР) и ангиотензин-зависимой сосудистой дисфункцией [14]. Эти данные согласуются с результатами, полученными от Вивиани [15]: у пациентов с АГ и СД 2 типа (СД-2) терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) сопровождалась снижением уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Влияние лерканидипина и блокаторов РАС на три компонента метаболического синдрома (АД, ТГ и глюкоза плазмы натощак) может быть использовано с целью улучшения контроля этого заболевания, характеризующегося широкой распространенностью, полиэтиологичностью и повышением ССР [16]. Наконец, не так давно было показано, что сочетание лерканидипина с блокаторами РАС обладает благоприятным синергетическим эффектом на выраженность протеинурии – другого важного маркера ССР [17]. Таким образом, данные литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности комбинированной АГТ фиксированными дозами лерканидипина и блокаторов РАС [18]. Преимущества лерканидипина, как АК выбора

для комбинированной терапии, подтверждаются высокой, не зависящей от клинического контекста приверженностью лечению [19,20].

Данное исследование имеет ряд ограничений. В частности, относительно небольшой размер исходной выборки ограничил число пациентов в каждой из групп комбинированной терапии. В то же время, следует отметить, что набор участников осуществлялся последовательно, и распределение больных по группам комбинированного лечения отражало клинический профиль пациентов, регулярно посещающих Центр с целью коррекции АГТ. Небольшое число изучаемых гемодинамических и биохимических параметров соответствовало целям исследования, поскольку именно эти параметры оцениваются в условиях повседневной клинической практики. Наконец, следует отметить, что в фазе монотерапии лерканидипинами не проводилась регулярная оценка динамики метаболических параметров, поэтому не стоит думать, что последующее распределение участников по группам комбинированной терапии было связано с наличием благоприятных метаболических изменений.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало хорошую переносимость и высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии лерканидипином. Кроме того, сочетание лерканидипина с блокаторами РАС оказывало значительный положительный эффект на уровни таких метаболических параметров, как ТГ и глюкоза плазмы натощак.

Конфликт интересов: Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов и несут полную ответственность за подготовку и содержание данной статьи.

Литература

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 36(7653):1121-3.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303(20): 2043-50.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(5): 530-40.
4. Viera AJ, Schmid D, Bostrom S, et al. Level of blood pressure above goal and clinical inertia in a Medicaid population. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(5): 244-54.
5. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9718): 906-15.
6. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(8): 981-7.
7. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31(8):1652-63.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-62.
9. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5): 697-716.
10. Borghi C, Veronesi M, Cosentino E, et al. Interaction between serum cholesterol levels and the renin-angiotensin system on the new onset of arterial hypertension in subjects with highnormal blood pressure. *J Hypertens* 2007; 25(10): 2051-7.
11. Israili ZH, Lyoussi B, Hernandez-Hernandez R, Velasco M. Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients. *Am J Ther* 2007; 14(4): 386-402.
12. Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59(1): 48-56.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(4): 950-5.
14. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(1): 72-7.
15. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40(1): 133-9.
16. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl. 7): 19-24.
17. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sanchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32(2):192-7.
18. Borghi C, Cicero AFG. Rationale for the use of fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine plus enalapril. *Clin Drug Invest* 2010; 30(12): 843-54.
19. Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29(8): 553-62.
20. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. *Med J Aust* 2008; 188(4): 224-7.

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с хронической артериальной гипертензией у беременных

Чулков В.С.*, Вереина Н.К., Синицын С.П.

Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

Цель. Изучить частоту полиморфизма С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ).

Материал и методы. Когортное исследование с проспективной когортой. Беременные были разделены на 2 группы (гр.): гр. I – с ХАГ (n=80), гр. II – без АГ (n=40). Всем пациенткам определялся уровень гомоцистеина (ГЦ) методом иммуноферментного анализа в сроки 9-12 нед., 22-24 нед. и 30-32 нед. Генотипирование полиморфизма С-677Т гена MTHFR проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. У беременных с ХАГ уровень ГЦ оказался выше по сравнению с таковыми без АГ во все триместры беременности и чаще встречались носительство аллеля Т и генотип Т/С. Относительный риск (ОР) преэклампсии при ГГЦ составил – 3,5;

95% ДИ 2,0-5,6; ОР хронической плацентарной недостаточности – 1,2; 95% ДИ 0,9-1,6; ОР синдрома задержки развития плода – 6,4; 95% ДИ 3,1-13,3.

Заключение. Повышение уровня ГЦ, в т.ч. на фоне полиморфизма С-677Т гена MTHFR, можно рассматривать в качестве лабораторного маркера, ассоциированного с осложненным течением беременности у женщин с ХАГ.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия беременных, гипергомоцистеинемия, полиморфизм С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

Поступила 14/07-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 41-44

Hyperhomocysteinemia, C-677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and chronic arterial hypertension in pregnant women

Chulkov V.S.*, Vereina N.K., Sinitsyn S.P.

Chelyabinsk State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Aim. To investigate the prevalence of C-677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and hyperhomocysteinemia (HHC) in pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH).

Material and methods. This prospective cohort study included two groups: Group I – pregnant women with CAH (n=80), and Group II – pregnant women without AH (n=40). In all participants, homocysteine (HC) levels were assessed using immunoassay method, at 9-12 weeks, 22-24 weeks, and 30-32 weeks. Genotyping of the C-677T polymorphism of MTHFR gene was performed using polymerase chain reaction.

Results. In pregnant women with CAH, HC levels were higher than in women without AH, throughout the pregnancy. Group I also demonstrated

higher prevalence of T allele and T/C genotype. In pregnant women with HHC, relative risk (RR) of pre-eclampsia was 3,5 (95% CI 2,0-5,6), of chronic placental insufficiency - 1,2 (95% CI 0,9-1,6), and of intrauterine growth restriction syndrome - 6,4 (95% CI 3,1-13,3).

Conclusion. HCC, as well as its combination with C-677T polymorphism of MTHFR gene, could be regarded as a biomarker of complicated pregnancy in women with CAH.

Key words: Chronic arterial hypertension in pregnant women, hyperhomocysteinemia, C-677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 41-44

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о роли дисфункции эндотелия (ЭД) в генезе артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней акушерских осложнений (преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и ряд др.) [3,4]. Одним из факторов, индуцирующим повреждение эндотелия, является гипергомоцистеинемия [1, 2]. Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) может быть обусловлено как приобретен-

ными, так и генетическими дефектами в молекулах ферментов фолатного цикла. Наиболее известна связь гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с полиморфизмом С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Прогностическое значение ГГЦ, в т.ч., генетически обусловленной, у беременных с ХАГ недостаточно изучены.

Цель исследования – изучить частоту полиморфизма С-677Т гена MTHFR и ГГЦ у беременных с хронической АГ (ХАГ).

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: vschulkov@rambler.ru

Тел.: (351) 797-68-61, +79226982328

Факс: (351) 253-65-71

[Чулков В.С. (*контактное лицо) – ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии, Вереина Н.К. – ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии, Синицын С.П. – заведующий кафедрой].

Материал и методы

Источниковая популяция: беременные, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МУЗ ГКБ № 11 г. Челябинска за период 2010–2011 гг.

Тип исследования: когортное с проспективной когортой.

Метод выборки: сплошной по мере обращения.

Критерии включения: беременность, подтвержденная тестом на β -хорионический гонадотропин человека, ультразвуковым исследованием; согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст < 18 и > 45 лет; многоплодная беременность; гестационная АГ (впервые возникшая после 20 нед. беременности без протеинурии и исчезающая через 12 нед. после родов); эндокринная патология: сахарный диабет (СД), тиреотоксикоз, гипотиреоз, ожирение (Ож) с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² и др.; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (кроме АГ), почек и печени; острые и хронические инфекции в стадии обострения; антифосфолипидный (АФЛ) синдром; геморрагические диатезы; ВИЧ-инфекция; алкоголизм.

За указанный период в соответствии с критериями включения/исключения в исследование включены 120 беременных, которые разделены на 2 группы (гр.): I гр. (n=80) – с ХАГ, II гр. (n=40) – без АГ. Срок начала наблюдения в гр. I – 9 ± 3 нед., в гр. II – 10 ± 2 нед. Диагноз АГ устанавливался при уровнях систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., измеренных, как минимум, двукратно с интервалом не менее 4 ч [3]. Из 80 женщин с АГ у 41 (51,2 %) АГ наблюдалась до беременности, у 39 женщин (48,8 %) – дебютировала во время беременности (до 20 нед.). Таким образом, в соответствии с классификацией ВНОК (2010), исходно во всех случаях имела место ХАГ [3].

Помимо стандартного общеклинического и лабораторно-инструментального исследований всем беременным определялся уровень ГЦ методом иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра “Biogad” и реактивов Axis-Shield (Норвегия) на сроках 9–12 нед., 22–24 нед. и 30–32 нед. Генотипирование полиморфизма C-677T гена MTHFR проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью реактивов НПФ “ЛИТЕХ” на аппарате “Терцик” (Россия) (55 беременным – в гр. I и 20 беременным – в гр. II).

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Использовали критерии Стьюдента, χ^2 с поправкой Йетса. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (средняя и среднеквадратичное отклонение) – с учетом их нормального распределения. С целью оценки клинической информативности диагностических тестов проводили ROC-анализ с помощью программы MedCalc (9.1.0.1) for Windows. Расчет относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ) осуществляли с помощью программы EpiInfo (версия 5.16).

Результаты

Средний возраст беременных в гр. I – $29,1 \pm 5,6$ лет, в гр. II – $26,5 \pm 5,1$ лет ($p=0,008$). Среди факторов тромбогенного риска у беременных в гр. I достоверно чаще, чем в гр. II, встречалось Ож –

35 %, $n=28$ vs 2,5 %, $n=1$ ($p<0,001$) (таблица 1). По прочим факторам и характеристикам (хронические соматические и гинекологические заболевания, паритет) различия отсутствовали.

Уровни ГЦ по триместрам в обеих гр. представлены в таблице 2. У пациенток с ХАГ уровень ГЦ во все триместры беременности оказался выше по сравнению с таковым у женщин без ХАГ ($p<0,05$). ГГЦ устанавливали при превышении нормативных значений, полученных при обследовании 155 здоровых беременных, по данным [6]: в I триместре $> 5,6$ мкмоль/л, во II триместре $> 4,3$ мкмоль/л, в III триместре $> 3,3$ мкмоль/л [6]. В настоящем исследовании ГГЦ чаще отмечали у беременных с ХАГ во все триместры беременности в сравнении с таковыми без АГ – 74,5 % vs 20 % ($p<0,001$).

Частота различных генотипов и аллелей полиморфизма C-677T гена MTHFR в гр. сравнения представлена на рисунке 1. У беременных с АГ ($n=55$) чаще определяли носительство мутантного Т-аллеля и генотип Т/С (гетерозиготная форма), а у беременных без АГ ($n=20$) – нормальный генотип – С/С.

При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между генотипом Т/С и уровнями ГЦ в I триместре ($r=0,66$, $p<0,05$), во II триместре ($r=0,67$, $p<0,05$) и в III триместре ($r=0,66$, $p<0,05$) беременности. Генотип Т/Т (мутантный) встречался редко в обеих гр.: в гр. I – у 2 беременных, в гр. II – у одной.

Течение беременности у женщин с АГ чаще осложнялось хронической плацентарной недостаточностью – 53,7 %, $n=43$ vs 17,5 %, $n=7$ ($p<0,001$), синдромом задержки развития плода – 13,8 %, $n=11$ при отсутствии в гр. II ($p=0,034$) и преэклампсией – 16,3 %, $n=13$ при отсутствии в гр. II ($p=0,017$) по сравнению с женщинами без ХАГ.

Относительный риск (ОР) преэклампсии при ГГЦ составил 3,5; 95 % ДИ 2,0–5,6; ОР хронической плацентарной недостаточности – 1,2; 95 % ДИ 0,9–1,6; ОР синдрома задержки развития плода – 6,4; 95 % ДИ 3,1–13,3.

С целью оценки прогностического значения уровня ГЦ проведен ROC-анализ, результаты которого показали, что наиболее значимым показателем, ассоциированным с преэклампсией, явился уровень ГЦ в III триместре $> 5,8$ мкмоль/л – чувствительность 100 %, специфичность 53,3 %, отношение правдоподобия (LR) – 2,14 ($p<0,001$) (таблица 3). У всех женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией ($n=13$), уровень ГЦ в III триместре в среднем составил $7,28 \pm 1,23$ мкмоль/л.

ГГЦ $> 8,2$ мкмоль/л ассоциирована с хронической плацентарной недостаточностью, причем указанный уровень имеет высокую специфичность (95,7 %) и LR позитивного результата – 5,88 ($p=0,07$).

Таблица 1

Частота факторов тромбогенного риска в гр. сравнения

Факторы	Гр. I (n=80)		Гр. II (n=40)		p
	n	%	n	%	
Возраст > 35 лет	16	20	4	10	>0,05
Избыточная масса тела (ИМТ≥25 кг/м ²)	22	27,5	6	15	>0,05
Ож (ИМТ≥30 кг/м ²)	28	35	1	2,5	p<0,001
Курение до беременности	12	15	3	7,5	>0,05
Варикозная болезнь нижних конечностей	4	5	2	5	>0,05
Прием оральных контрацептивов	11	13,8	7	17,5	>0,05

Таблица 2

Уровни ГЦ у беременных в различные триместры гестации (M±σ)

Гр.	Уровень ГЦ, мкмоль/л		
	I триместр (9-12 нед.)	II триместр (22-24 нед.)	III триместр (30-32 нед.)
Гр. I (n=80)	6,82±1,77 *	6,80±2,39 *	6,80±3,15 *
Гр. II (n=40)	5,47±1,33	5,50±1,30	5,09±0,95
* p	p1-2=0,002	p1-2=0,014	p1-2=0,015

Таблица 3

Клиническая информативность ГГЦ в отношении прогноза развития преэклампсии у беременных (по результатам ROC-анализа)

Характеристика	Диагностический порог	Чувствительность (%) 95 %ДИ	Специфичность (%) 95 %ДИ	+LR*	-LR	AUC ** 95 %ДИ	p
Преэклампсия	> 5,8 мкмоль/л III триместр	100 (59-100)	53,3 (41,4-64,9)	2,14	0	0,72 (0,6-0,8)	<0,001
Синдром задержки развития плода	ГЦ > 6,5 мкмоль/л III триместр	66,7 (22,3-95,7)	67,1 (55,4-77,5)	2,03	0,5	0,66 (0,55-0,76)	0,23
Хроническая плацентарная недостаточность	ГЦ > 8,2 мкмоль/л III триместр	25 (12,7-41,2)	95,7 (85,5-99,5)	5,88	0,78	0,61 (0,5-0,71)	0,07

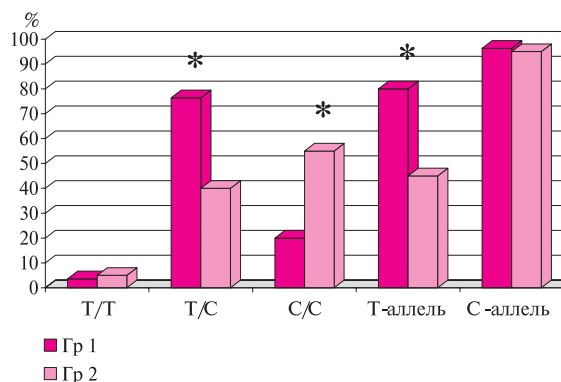
Примечание: * – + LR – положительное отношение правдоподобия; – LR – отрицательное отношение правдоподобия; AUC – площадь под ROC-кривой.

Обсуждение

ГГЦ является, с одной стороны, маркером ЭД, с другой стороны, фактором, ассоциированным с протромботическим состоянием гемостаза. Важной причиной повышения уровня ГЦ является генетически детерминированное снижение активности ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин синтаза редуктаза, метионин синтаза и др.). В зарубежной литературе существуют единичные исследования, демонстрирующие взаимосвязь генетического полиморфизма C-677T гена MTHFR с АГ у беременных [5]. В представленном исследовании у беременных с ХАГ чаще выявлялось носительство (мутантного) T-аллеля и генотип T/C, а у беременных без АГ – нормальный генотип (C/C). Одновременно у беременных с ХАГ уровень ГЦ оказался выше во все триместры беременности по сравнению с таковым у женщин без АГ. С учетом более частого выявления генетического полиморфизма C-677T гена MTHFR у беременных с ХАГ, критериев исключения (в т.ч. состо-

яний, приводящих к повышению уровня ГЦ), можно полагать, что ГГЦ в гр. I была преимущественно наследственно обусловленной.

В отечественной литературе имеются отдельные сообщения о взаимосвязи ГГЦ с осложненным



Примечание: * – p<0,05.

Рис. 1 Распределение генотипов C-677T гена MTHFR у беременных в гр. сравнения.

течением беременности [1,2]. Было показано, что уровень ГЦ в крови ≥ 7 мкмоль/л в III триместре беременности может являться прогностическим и дополнительным критерием в оценке степени тяжести преэклампсии [2]. Проведенный ROC-анализ позволил выделить критическое значение ГЦ в III триместре беременности $> 5,8$ мкмоль/л (точка cut-off), как показатель, ассоциированный с развитием преэклампсии. Значение этого показателя оказалось несколько ниже в сравнении с вышеуказанными данными, что может быть связано с более ранним сроком определения уровня ГЦ в крови в настоящем исследовании (30–32 нед.).

Литература

1. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М.: Триада-Х 2005; 216 с.
2. Мурашко Л.Е., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. и др. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы. Акуш гinek 2010; 3: 24-7.
3. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2010; 148 с.
4. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. и др. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности. Акуш гinek 2011; 2: 8-13.
5. Kosmas IP, Tatsioni A, Ionnadis JP. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. J Hypertens 2004; 25 (2): 1655-62.
6. Shmeleva VM, Kapustin SI, Alabieva EA, et al. Prevalence of thrombophilia in women with pregnancy loss and gestational outcome in women with diagnosed thrombophilia following antithrombotic therapy. J Thromb Haemost 2007; 5 (2): W592.

Выводы

У беременных с ХАГ уровень ГЦ оказался выше по сравнению с таковыми без АГ во все триместры беременности.

ГЦ у большинства пациенток в данной гр была генетически обусловленной. У них чаще встречались носительство аллеля Т и генотип Т/С, тогда как у беременных без АГ — нормальный генотип (С/С).

Повышение уровня ГЦ при беременности ассоциировано с развитием преэклампсии (ОР — 3,5; 95 %ДИ 2,0–5,6); хронической плацентарной недостаточности (ОР — 1,2; 95 %ДИ 0,9–1,6); синдромом задержки развития плода (ОР — 6,4; 95 %ДИ 3,1–13,3).

Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре

Марцевич С.Ю.^{1,2*}, Гинзбург М.А.³, Кутишенко Н.П.^{1,2}, Деев А.Д.¹, Фокина А.В.³, Даниэльс Е.В.³

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²Кафедра доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова. Москва, Россия; ³МУЗ Люберецкая районная больница № 2. Московская область, Россия

Цель. Выявить основные анамнестические факторы, определяющие летальный исход в острой фазе острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование включали всех больных (n=1133), у которых в стационарах Люберецкого района Московской области был диагностирован ОИМ.

Результаты. В стационаре умерли 172 больных из 1133 поступивших, больничная летальность составила 15,2 %. Больничная летальность существенно возрастала по мере увеличения возраста; средний возраст умерших был статистически достоверно выше среднего возраста выживших и оказался независимым фактором риска (ФР) смерти в стационаре (относительный риск – ОР=1,07). Сахарный диабет (СД), малоподвижный образ жизни, неблагопри-

ятные психосоциальные факторы, оцененные с поправками на пол и возраст, явились независимыми анамнестическими ФР смерти от ОИМ в стационаре.

Заключение. В исследовании ЛИС были выявлены типичные для РФ показатели больничной летальности. Основными анамнестическими предикторами смерти в стационаре явились малоподвижный образ жизни, СД, а также отрицательные психосоциальные факторы.

Ключевые слова: анамнестические факторы риска, острый инфаркт миокарда, летальность, прогноз.

Поступила 12/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 45-48

Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality

Martsevich S.Yu.^{1,2*}, Ginsburg M.L.³, Kutishenko N.P.^{1,2}, Deev A.D.¹, Fokina A.V.³, Daniels E.V.³

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Evidence-Based Medicine Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ³Lyubertsy District Hospital No. 2. Moscow Region, Russia

Aim. To identify the main anamnestic predictors of mortality in the acute phase of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included all patients admitted to Lyubertsy District hospitals and diagnosed with AMI (n=1133).

Results. Out of 1133 hospitalised patients, 172 died in the hospital; in-hospital lethality was 15,2%. Mean age of diseased patients was significantly higher than that in those survived. The risk of in-hospital death was significantly and independently associated with older age (relative risk 1,07). After adjustment for age and sex, other independent predictors of in-hospital AMI death included diabetes

mellitus (DM), low physical activity, and selected psychosocial factors.

Conclusion. The in-hospital lethality levels, observed in the LIS Study, were typical for the Russian Federation. The main anamnestic predictors of in-hospital death were low physical activity, DM, and psychosocial risk factors.

Key words: Anamnestic risk factors, acute myocardial infarction, lethality, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 45-48

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — одно из наиболее тяжелых и социально значимых по последствиям осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1-3]. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ (ЛИС), детали проведения которого были подробно описаны ранее [4,5], имеет основной целью изучить закономерности возникновения и течения ОИМ на примере отдельно взятого региона — Люберецкого района

Московской области. В предыдущих публикациях был подробно описан протокол исследования ЛИС [4] и дана подробная характеристика 1133 больным, включенным в это исследование [5].

Цель настоящего фрагмента работы — дать характеристику умершим в стационаре и попытаться выявить основные анамнестические факторы, определяющие летальный исход в острой фазе заболевания.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: smartsevich@gnicpm.ru

[*]Марцевич С.Ю. («контактное лицо») — ¹руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²профессор кафедры, ³Гинзбург М.А. — зав. кардиологическим отделением, ^{1,2}Кутишенко Н.П. — ¹зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии, ²профессор кафедры, ³Деев А.Д. — зав. лабораторией биостатистики, ³Фокина А.В. — врач кардиологического отделения, ³Даниэльс Е.В. — врач кардиологического отделения].

Материал и методы

Критерием включения в исследование ЛИС были все случаи подтвержденного ОИМ, зарегистрированные при госпитализации больных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005г по 31 декабря 2007г. Всего за этот период в трех стационарах района (Люберецкая районная больница № 1, Люберецкая районная больница № 2, больница им. А.В.Ухтомского), в которые могут поступать больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диагноз ОИМ был установлен 1133 больным, из них 618 — мужчины (54,6 %), 515 — женщины (45,6 %).

Критерии диагностики ОИМ, накопления, обработки и последующего статистического анализа материала подробно описаны ранее [4,5]. В настоящей статье анализируются только случаи смерти, зарегистрированные при первичной госпитализации по поводу референсного ОИМ.

Статистический анализ данных проводился в системе SAS (Statistical Analysis System). Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых клинических показателей использовалась регрессионная модель пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Была использована макропроцедура, позволяющая тестировать на значимость множество непрерывных, категориальных или категоризованных показателей при учете влияния заведомо значимых параметров (таких как пол и возраст), включаемых в модель принудительно. Значимость тестируемых переменных определялась с помощью критерия χ^2 Вальда. В таблицах и рисунках полученные значения представлены как, n , n (%) и $M \pm m$.

Результаты

Всего в стационаре умерли 172 больных из 1133 поступивших, больничная летальность составила таким образом 15,2 %. Причины смерти в стационаре будут подробно проанализированы в последующих публикациях, в настоящей отмечено лишь, что средний возраст умерших составил $73,0 \pm 0,8$ лет и был статистически достоверно выше среднего возраста выживших ($62,6 \pm 0,6$ лет). Больничная летальность существенно возрастала по мере увеличения возраста больных (рисунок 1), возраст оказался независимым фактором риска (ФР) смерти в стационаре (относительный риск — $OR=1,07$) (таблица 1).

Смертность у женщин была несколько выше, чем у мужчин, однако при введении поправки на возраст половые различия в смертности оказались статистически незначимыми (таблица 1). При анализе образовательного статуса создавалось впечатление, что смертность среди лиц со средним образованием выше таковой среди лиц с другим образовательным цензом (рисунок 2). Однако с учетом возраста и пола образовательный статус оказался незначимым фактором (таблица 1).

Сравнение распространенности, так называемых, поведенческих ФР: артериальной гипертензии (АГ), нарушений липидного обмена, ожирения (Ож), курения, в группе умерших и выживших выявило некоторые различия в их распространенности, однако при введении поправок на возраст

и пол эти различия оказались статистически незначимыми (таблица 1). Сахарный диабет (СД), мало-подвижный образ жизни, а также неблагоприятные психосоциальные факторы: низкая материальная обеспеченность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и пр., оцененные с поправками на возраст и пол, были существенно более распространены среди умерших, чем среди выживших, и явились независимыми анамнестическими ФР смерти от ОИМ в стационаре.

Анализ наличия или отсутствия в анамнезе ССЗ: различных проявлений ИБС, сердечной недостаточности (СН) не выявил их влияния на показатели больничной летальности (таблица 2). Наличие мерцательной аритмии в анамнезе также не свидетельствовало о повышенном риске смерти. Наличие признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), по данным анамнеза, существенно снижало риск смерти больных ($OR=0,47$).

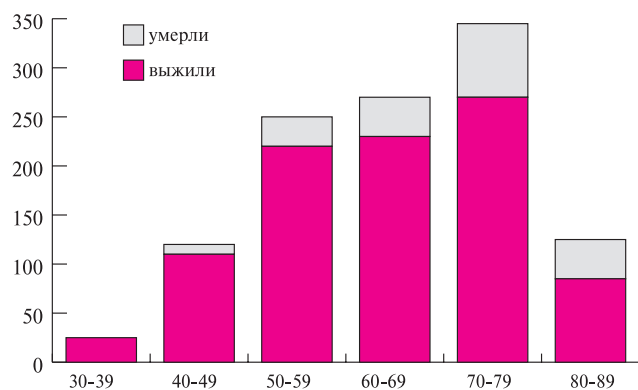
Обсуждение

Первое, на что следует обратить внимание в представленной работе — показатели больничной летальности, зарегистрированные в исследовании ЛИС, составившие в среднем 15,2 %. Этот показатель в целом соответствует официально зарегистрированному общероссийскому показателю больничной летальности при ОИМ [6-8], и косвенно свидетельствует о типичности для больных РФ, включенных в исследование ЛИС. Вместе с тем нельзя не отметить, что по сравнению со странами Запада, в которых он в среднем оценивается в 7 %, этот показатель чрезвычайно высок [9-12].

Обращает внимание выявленная в исследовании ЛИС четкая зависимость летальности от возраста. На каждый прожитый год риск смерти в период ОИМ увеличивался в среднем на 7 %. Необходимо подчеркнуть, однако, что определенная доля умерших была относительно молодой (13,6 %) и относилась к лицам трудоспособного возраста, причем подавляющее большинство в этой подгруппе составляли мужчины.

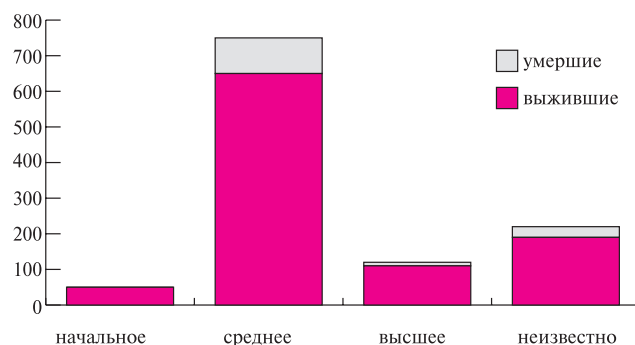
Несмотря на то, что летальность среди женщин в целом оказалась достоверно выше, чем летальность среди мужчин, при введении поправки на возраст фактор пола перестал иметь существенное значение. Поэтому можно утверждать, что женщины переносят ОИМ в среднем в более позднем возрасте (более чем на 10 лет), чем мужчины, однако вероятность умереть у мужчин и женщин примерно одинакова.

Интересно, что основные поведенческие ФР явно не оказывали влияния на исход ОИМ. Нельзя исключить, что отчасти это объяснялось отсутствием их четкой регистрации у поступавших в стационары больных, особенно в тех случаях, когда больные поступали в стационар в тяжелом состоянии и быстро умирали. Однако, скорее всего,



Примечание: по оси абсцисс — возраст больных, по оси ординат — число больных.

Рис. 1 Возрастной состав 1133 госпитализированных больных ОИМ и смертность в стационаре.



Примечание: по оси абсцисс — образовательный статус; по оси ординат — число больных.

Рис. 2 Образовательный статус больных.

Таблица 1

Демографические показатели и поведенческие ФР выживших и умерших в стационаре больных

Показатель	Выжившие (n=961)	Умершие в стационаре (n=172)	Достоверность различий	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал	Достоверность ОР
Возраст (M±SD)	62,6±0,5	73,0±9,9	<0,001	1,07	1,05 – 1,08	p< 0,0001
Пол м/ж (%)	540/421 (56,2/43,7 %)	78/94 (45,3/54,7 %)	<0,001	0,81*	0,58 – 1,11	0,19
АГ Да/нет/неизвестно (%)	731/122/108 (76,1/12,7/11,2 %)	135/18/19 (78,5/10,5/11,0 %)	0,70	0,89**	0,54 – 1,48	0,65
Ож Да/нет/неизвестно (%)	386/553/22 (40,2/57,5/2,3 %)	71/87/14	<0,001	1,23**	0,89 – 1,69	0,21
СД Да/нет/неизвестно (%)	154/805/2 (16,0/83,8/0,2 %)	48/121/3 (28,0/70,3/1,7 %)	<0,001	1,78**	1,26 – 2,50	p<0,001
Малоподвижный образ жизни Да/нет/неизвестно (%)	596/341/24 (62,0/35,5/2,5 %)	139/21/12 (80,8/12,2/7,0 %)	<0,001	2,17**	1,35 – 3,50	0,0015
Неблагоприятные психосоциальные факторы Да/нет/неизвестно (%)	430/464/67 (44,8/48,3/6,9 %)	111/40/21 (64,5/23,3/12,2 %)	<0,001	2,09**	1,45 – 3,01	p<0,0001
ГХС Да/нет/неизвестно (%)	347/252/362 (36,1/26,2/37,3 %)	44/37/91 (25,6/21,5/52,9)	<0,001	0,98**	0,63 – 1,53	0,93
Курение Да/нет/неизвестно (%)	298/651/12 (31,0/67,7/1,3)	29/139/4 (16,9/80,8/2,3)	<0,001	0,83**	0,53 – 1,32	0,44

Примечание: * – риск, скорректированный по возрасту; ** – риск, скорректированный по возрасту и полу; ГХС — гиперхолестеринемия.

поведенческие ФР сыграли свою роль в возникновении ИБС, а в дальнейшем уже не они, а иные факторы, в первую очередь определяющие адаптацию к состоянию стресса (которым, безусловно, является ОИМ), определяли судьбу больного. В этом плане представляет интерес положительное влияние ГЛЖ на исходы ОИМ: возможно, ее наличие определенным образом повышало устойчивость миокарда к развивающейся ишемии.

Отчетливое выраженное неблагоприятное влияние на прогноз жизни больного оказывало наличие СД, причем независимо от возраста и пола (ОР = 1,78). Весьма интересен тот факт, что малоподвижный образ жизни (хотя этот показатель специально не регистрировался и фиксировался по анамнезу,

отраженному в историях болезни) оказывал наиболее отрицательное прогностическое влияние (ОР=2,17). Не менее важно, что неблагоприятный психосоциальный фактор, в определенной степени отражающий адаптацию больного к неблагоприятным условиям, внес весомый вклад в прогноз жизни больных.

Примечательно, что наличие в анамнезе предшествующей ОИМ ИБС и отдельных ее проявлений не оказало практически никакого влияния на больничную летальность. Для определенной части больных (n=56) ОИМ стал первым и последним проявлением ИБС, хотя, конечно, нельзя исключить, что ИБС, по крайней мере, у части из них, протекала бессимптомно либо не была диагностирована.

Таблица 2

Наличие предшествующей ИБС и других ССЗ

Показатель	Выжившие (n=961)	Умершие в ста- ционаре (n=172)	Достоверность различий	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал	Достоверность ОР
ИБС в анамнезе Да/нет (%)	665/296 (69,2/30,8)	116/56 (67,4/32,6)	p=0,65	0,80	0,58 – 1,10	0,17
ИМ в анамнезе Да/нет/неизвестно (%)	200/391/370 (20,8/40,7/38,5)	40/63/69 (23,3/36,6/40,1)	p=0,57	0,96	0,64 – 1,44	0,85
Признаки ГЛЖ в анамнезе Да/нет/неизвестно (%)	413/498/50 43,0/51,8/5,2	47/99/26 27,3/57,6/15,1	p<0,001	0,47	0,33 – 0,67	0,0001
Мерцательная аритмия в анамнезе Да/нет/неизвестно (%)	66/443/452 (6,9/46,1/47,0)	22/71/79 (12,8/41,3/45,9)	p=0,025	1,25	0,77 – 2,04	0,37
Сердечная недостаточность Да/нет/неизвестно (%)	115/438/408 (12,0/45,5/42,5)	31/73/68 (18,0/42,5/39,5)	p=0,092	1,24	0,81 – 1,90	0,33

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Таким образом, в исследовании ЛИС, являвшимся фактически регистром ОИМ и его исходов на территории одного из районов Московской области, были выявлены типичные для РФ показатели больничной летальности. Основными анамнестическими предик-

торами смерти в стационаре явились малоподвижный образ жизни, СД, а также отрицательные психосоциальные факторы. В дальнейших публикациях будут представлены данные об отдаленном прогнозе жизни больных, переживших острую фазу заболевания.

Литература

1. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М. 1977; 248 с.
2. Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М. 1976; 166 с.
3. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847-58.
4. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". Клиницист 2011; 1: 24-7.
5. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6: 89-93.
6. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 2: 267-72.
7. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., участники исследования РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стациона-
- рах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010; 7: 8-14.
8. Демографический ежегодник России. официальное издание. М. 2010; 525 с.
9. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
10. Teo K, Catellier D. Risk prediction after myocardial infarction in the elderly. JACC 2001; 38: 460-3.
11. Law M, Watt H, Wald N. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch Intern Med 2002; 162: 2405-10.
12. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V. The second Euro Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006; 27: 2285-93.

Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца

Давыдов С.И., Тарасов А.А., Емельянова А.А., Киселева М.А., Бабаева А.Р.*

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Цель. Оценить диагностическую информативность иммунологических маркеров дисфункции эндотелия (ЭД) при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 455 больных с различными формами ИБС. Контрольная группа (КГ) включала 70 лиц без клинических признаков ИБС. Для количественной оценки содержания антител к *Chlamydia pneumoniae* (Ср), сульфатированным гликозаминогликанам (с-ГАГ), коллагену (К) и гиалуроновой кислоте (ГК) в сыворотках крови использовали твердофазный иммуноферментный анализ.

Результаты. В группе (гр.) больных с острым коронарным синдромом (ОКС) средний показатель уровней антител к Ср, с-ГАГ, К и ГК оказался достоверно выше, чем в гр. больных хронической ИБС и у лиц КГ. В гр. больных инфарктом миокарда (ИМ) была выявлена достоверная связь между уровнем тропонина I (Тр I), МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК) и содержанием антител к с-ГАГ и К, а также между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и антител к К и ГК. При ОКС с подъемом ST определение антител к компонентам соединительной ткани и Ср не

уступило определению уровня СРБ, Тр I и активности МВ КФК, достоверно превосходя по чувствительности данные эхокардиографии (ЭхоКГ). При ОКС без подъема ST определение уровня антител обладало не меньшей чувствительностью, чем электрокардиография, определение СРБ, будучи более достоверным, чем активность МВ КФК и данные ЭхоКГ, лишь уступая количественному определению Тр I. При нестабильной стенокардии (НС) определение уровня антител к компонентам соединительной ткани и Ср достоверно превосходило по чувствительности большинство общепринятых методов диагностики ОКС.

Заключение. Патогенетические механизмы, лежащие в основе ОКС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Обнаруженные иммунологические нарушения могут быть использованы в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, воспаление, иммунологические маркеры.

Поступила 30/08-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 49-53

New perspectives in immunological diagnostics of coronary heart disease

Davydov S.I., Tarasov A.A., Emelyanova A.L., Kiseleva M.A., Babaeva A.R.*

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Aim. To assess the diagnostic value of immunological markers of endothelial dysfunction (ED) in various clinical variants of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 455 patients with various clinical variants of CHD. The control group (CG) included 70 individuals without clinical CHD symptoms. Solid-phase immunoenzymatic method was used for measuring the serum titres of *Chlamydia pneumoniae* (Cp), sulphated glycosaminoglycans (s-GAG), collagen (C), and hyaluronic acid (HA) antibodies.

Results. In patients with acute coronary syndrome (ACS), mean titres of Cp, s-GAG, C, and HA antibodies were significantly higher than in patients with chronic CHD or CG participants. Among patients with myocardial infarction (MI), the levels of troponin I (TrI) and MB-creatinine phosphokinase (MB-CK) significantly correlated with the titres of s-GAG and C antibodies, while the levels of C-reactive protein (CRP) were linked to the titres of C and HA antibodies. In ACS with ST segment elevation,

the measurement of Cp, s-GAG, C, and HA antibodies was comparable to the measurement of CRP, TrI, or MB-CK activity, being significantly more sensitive than echocardiography (EchoCG). In non-ST ACS, immunological parameters were as sensitive as electrocardiography or CRP measurement, more reliable than MB-CK activity measurement or EchoCG, and slightly less reliable than TrI measurement. In unstable angina pectoris (UAP), immunological analysis was significantly more sensitive than the majority of the standard diagnostic methods.

Conclusion. Pathogenetic mechanisms of ACS are closely related to the development of specific autoimmune reactions. The assessed immunological parameters could be used as objective markers of acute CHD variants.

Key words: Acute coronary syndrome, inflammation, immunological markers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 49-53

Актуальность проблемы коронарной болезни сердца (КБС) определяется растущей заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС), высокой смертностью, ростом инвалидизации трудоспособного населения, а также трудностями своевременной и дифференциальной диагностики обострений ИБС [5,6]. Наиболее опасным является период обострения ИБС, который обозначается термином “острый коронарный синдром” (ОКС) и включает в

себя нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) [1].

В основе различных клинических вариантов ОКС лежит единый патоморфологический процесс, заключающийся в тромбозе коронарной артерии (КА) вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки (АБ) и дисфункции эндотелия (ДЭ) [2]. Особое внимание привлекают иммунологические аспекты патогенеза ОКС. Обнаружена аутоенсибилизация

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: arbabaeva@list.ru

Тел.: 8 (8442) 38 77 30

[Давыдов С.И. – доцент кафедры, Тарасов А.А. – ассистент кафедры, Емельянова А.А. – ассистент кафедры, Киселева М.А. – врач кардиологического отделения МУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, Бабаева А.Р. (* контактное лицо) – заведующая кафедрой факультетской терапии].

в отношении собственных атерогенных липопротеинов с выявлением в крови иммунных комплексов, а также признаков аутоиммунного воспаления интимы в зонах атеросклеротического повреждения [6,7]. В настоящее время существуют многочисленные данные о том, что обострение ИБС протекает с выраженной активацией всех факторов и маркеров воспаления, повышенный уровень которых может сохраняться в течение длительного времени [4,6,7].

ЭД сопровождается снижением активности NO-синтазы, усилением вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), адгезии лейкоцитов и усилением окислительного стресса (ОС) [6,8,14,16]. Активация ГМК приводит к увеличению продукции коллагена, протеогликанов, включая гликозаминогликаны, которые непосредственно участвуют в процессах, связанных с повреждением АБ и последующим тромбозом. При этом происходит нарушение нормальной структуры их молекул, “обнажаются” скрытые ранее антигенные детерминанты, нарушается проницаемость сосудистой стенки, что делает возможным контакт компонентов соединительной ткани с иммунокомпетентными клетками и последующей выработкой антител [4]. Одной из наиболее вероятных причин повреждения клеток эндотелия считают воздействие внутриклеточных патогенов, к которым относится *Chlamydia pneumoniae* (Ср) [6,8]. Однако до последнего времени для диагностики ОКС не были предложены информативные иммунологические показатели, за исключением С-реактивного белка (СРБ).

С учетом изложенных выше механизмов развития ОКС была проведена исследовательская работа с целью оценки диагностической информативности иммунологических маркеров ЭД при различных формах КБС. В качестве показателей, отражающих процесс развития нестабильности АБ, использовали количественное содержание антител к коллагену, гликозаминогликанам и Ср в крови больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование были включены 455 больных ИБС трудоспособного возраста, из них 301 — с диагнозом ОКС и 154 — с хроническими формами ИБС (ХИБС). ОКС был представлен НС (n=106) и острым ИМ (ОИМ) (n=195). Группу (гр.) ХИБС составили пациенты с диагнозом стабильной стенокардии напряжения (ССН), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. Контрольная группа (КГ) включала 70 лиц без клинических признаков ИБС. Возрастной и половой составы указанных гр. были сопоставимы.

Всем больным проводили стандартные клиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Особое внимание обращали на повышение и последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови: сердечного тропонина I (Тр. I), МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК).

Для количественной оценки содержания антител к сульфатированному гликозаминогликанам (с-ГАГ), коллагену (К) и гиалуроновой кислоте (ГК) в сыворотках крови использовали твердофазный иммуноферментный анализ. В качестве антигенов использовали коммерческие препараты К, ГК, ГАГ-полисульфата. Антитела класса IgG к Ср определяли с помощью диагностических наборов производства компании “Savyon” (Израиль).

Для статистической обработки результатов использовались компьютерные программы “Biostat” и “Microsoft Excel - статистика”.

Результаты и обсуждение

Анализ информативности общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с различными формами ОКС показал следующее (таблица 1).

При всех формах обострений ИБС наиболее чувствительными оказались клинические признаки, такие как особенности болевого синдрома, нарастание явлений СН, вегетативные признаки. При ОКС с подъемом ST (ОК↑ST) с последующим развитием Q-ИМ изменения большинства лабораторных и инструментальных показателей при поступлении отмечались более чем в 2/3 случаев. При ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) при поступлении достаточно информативны были ЭКГ-данные, исследование Тр I, активности МВ КФК и уровня СРБ; тогда как в гр. больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST), повышение активности МВ КФК, уровня СРБ и “свежие” изменения на ЭКГ отмечались немногим более чем у половины пациентов, и только высокоинформативным было повышение Тр I. Эхокардиография (ЭхоКГ) в диагностическом плане при ОКС↓ST была информативна менее чем у четверти пациентов. При НС большинство лабораторных и инструментальных показателей было изменено менее чем в 25% случаев. Эти данные свидетельствуют о недостаточной информативности общепринятых объективных методов в диагностике НС и диктуют необходимость разработки новых диагностических подходов.

Результаты исследования уровней антител к хламидии, с-ГАГ, К и ГК у больных с ОКС, ХИБС и у лиц без ИБС показали следующее. Сравнение исследованных показателей при различных вариантах ОКС продемонстрировало повышение антител к использованным антигенам во всех группах ОКС по сравнению с КГ (таблица 2).

В гр. больных с ОКС средний показатель уровней антител ко всем указанным антигенам оказался достоверно выше, чем в гр. больных ХИБС и у лиц без клинических проявлений ИБС. Самые высокие показатели отмечены у пациентов с Q-ИМ и неQ-ИМ. При этом содержание антител к с-ГАГ и ГК в сыворотках больных ХИБС и у пациентов без ИБС практически не различалось. В то же время уровень антител к Ср и К у больных ХИБС был достоверно выше, чем в гр. больных без клинических признаков ИБС, что, по-видимому, отражает повреждающее действие хламидийной

Таблица 1

Частота обнаружения изменений клинических, лабораторных и инструментальных данных у больных с ОКС при поступлении (%)

Диагностические признаки	ОКС↓ST	ОКС↑ST	НС	неQ- ИМ	Q-ИМ
Боль или дискомфорт за грудиной	83,1±4,9	94,6±3,7	83,9±6,6	80,0±7,3	91,4±4,7
“Свежие” изменения на ST и Т	59,3±6,4	100	22,6±7,5	93,3±4,6	94,3±3,9
Повышение Тр I	87,6±3,4	90,1±5,3	1,2±0,7	91,8±2,2	96,3±1,4
Повышение МВ КФК	42,4±6,4	75,7±7,1	16,1±6,6	66,7±8,6	80,0±6,8
Повышение СРП	54,2±6,5	67,6±7,7	29,1±8,2	73,3±8,1	74,3±7,4
Новые зоны гипо- или акинеза по ЭхоКГ	23,7±5,5	40,5±8,1	0	40,0±8,9	48,6±8,4

Таблица 2

Антитела к Ср, с-ГАГ, К и ГК при различных формах ОКС и в КГ

Определяемый показатель	Гр. обследованных							
	ИМ		НС		ХИБС		Без ИБС	
Антитела к Ср (ед/опт.пл.)	1,50±0,07*	p ₁ ; p _{1.1} <0,05	1,18±0,06*	p ₁ ; p _{1.1} <0,05	0,97±0,03		0,78±0,04	
	Q-ИМ		неQ-ИМ					
Антитела к с-ГАГ (ед/опт.пл.)	2,67±0,11* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	2,36±0,08* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	2,20±0,07* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	1,96±0,07	1,93±0,08			
Антитела к К (ед/опт.пл.)	3,24±0,17* p ₃ ; p _{3.1} <0,01	2,81±0,16* p ₃ ; p _{3.1} <0,01	2,23±0,19* p ₃ ; p _{3.1} <0,05	1,87±0,14	1,36±0,12			
Антитела к ГК (ед/опт.пл.)	3,69±0,21* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	2,75±0,19* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	2,40±0,20* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	1,80±0,15	1,51±0,09			

Примечание: P₁; P₂; P₃; P₄ – сравнение гр. ОКС с гр. ХИБС; P_{1.1}; P_{2.1}; P_{3.1}; P_{4.1} – сравнение гр. ОКС с гр. без ИБС.

инфекции, а также вовлечение К в иммунновоспалительные реакции, лежащие в основе прогрессирования коронарного атеросклероза. Приведенные результаты согласуются с опубликованными ранее данными [4,6,8,14], в которых прослеживалась связь между коронарным атеросклерозом и обнаружением антигенов хламидий и антител к ним. Они подтверждают гипотезу о возможной связи ИБС с персистирующей хламидийной инфекцией, способствующей повреждению сосудистого эндотелия, либо нарушающей механизмы регуляции его функциональной активности. В последние годы получены доказательства важной роли воспаления в возникновении и развитии атеросклероза и его клинической картины [13,17]. Установлено, что воспалительные и иммунные механизмы, не только принимают участие в патогенезе атеросклероза, но и способствуют разрыву АБ [11,18]. Содержание коллагеновых волокон (основного компонента экстрацеллюлярного матрикса, который определяет прочность фиброзной покрышки) в АБ липидного типа уменьшено. Между рыхло расположенными коллагеновыми волокнами отмечается часто большое количество воспалительных клеточных элементов. Гиперхолестеринемия (ГХС), повышенная концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови играют важную роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса. Модифицированные ЛНП рассматриваются как важнейший элемент начала воспалительных изменений в сосудистой стенке. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления. Маркеры воспаления (цитокины, молекулы клеточной адгезии, белки острой фазы) определяются в периферической крови, что отражает воспалительный статус больных с ОКС [3].

Необходимо подчеркнуть, что нарастание антител к Ср, с-ГАГ, ГК происходит в отсутствие признаков повреждения миокарда, т.е. на стадии НС.

Полученные результаты отражают патогенетическую связь между процессом нестабильности АБ и развитием иммунного воспаления в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных патогенов. Это представляется особенно важным потому, что в настоящее время из маркеров воспаления наиболее часто в клинической практике определяют уровни СРБ [3,4,9,12]. Известно, что уровень СРБ коррелирует с риском развития неблагоприятных событий (смерть, ИМ, инсульт), с наличием осложненного стеноза у больных с ОКС [9,12] в большей степени, чем с распространенностью атеросклероза в КА. В связи с этим большинство исследователей рассматривают уровень СРБ как показатель нестабильности АБ [3,9,11,12].

В настоящее время установлено, что наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами, которые реализуются улучшением функции эндотелия, подавлением воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности КМК, ряде других свойств, механизм которых недостаточно изучен. В гр. НС получали статины 96,2% больных, в гр. Q-ОИМ – 94,8%, в гр. неQ-ОИМ – 96,0%, ХИБС – 84,6%, без ИБС – 68,4% пациентов. Поскольку основная гр. (ОГ) и КГ получали статины, их роль в воздействии на иммунновоспалительный процесс была равнозначна в сравниваемых гр. Более того, в гр. пациентов без ИБС, где частота применения статинов была меньше, частота обнаружения повышенного уровня антител оказалась выше.

Таблица 3

Степень корреляции между уровнем аутоантител, антител к Ср и выраженностью клинических признаков ОКС

	Интенсивность боли	Частота приступов	Продолжительность приступов
Антитела к с-ГАГ	0,677	0,525	0,583
Антитела к К	0,642	0,564	0,544
Антитела к ГК	0,647	0,602	0,586
Антитела к Ср	0,540	0,503	0,523

С учетом того, что клинические, инструментальные и лабораторные данные играют важную роль в диагностике различных форм ОКС, была изучена связь между уровнем исследованных антител и наиболее значимыми общепринятыми показателями, а также сравнили информативность использованных иммунологических тестов по сравнению с другими диагностическими методами. Значимость оценки клинических факторов для определения риска смерти и возникновения ИМ была подтверждена результатами исследования PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [10]. Прогностическое значение определения уровней СРБ и Тр Т оценивали и в исследовании GUSTO IV-ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes) (7108 больных с ОКС $\downarrow$ ST, не подвергавшихся ранней реваскуляризации). Повышенный уровень СРБ был тесно связан с летальностью в первые 30 сут., но связи с риском развития ИМ в этот же промежуток времени не было. Исходные уровни Тр Т были достоверно связаны с риском как смерти, так и возникновения ИМ. Одновременный учет исходных уровней СРБ и Тр Т уточнял стратификацию риска смерти [15].

В настоящем исследовании между уровнем аутоантител и антител к Ср, с одной стороны, и выраженностью клинических признаков ОКС (интенсивность боли, частота и продолжительность болевых приступов), с другой стороны, выявлена положительная корреляция средней силы (таблица 3).

Из лабораторных показателей в гр. больных ИМ была выявлена достоверная связь между уровнем Тр I, МВ КФК и содержанием антител к с-ГАГ и К, а также между уровнем СРБ и антител к К и ГК.

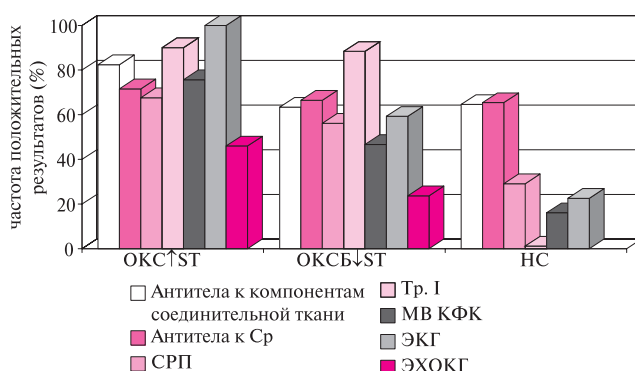


Рис. 1 Сравнительная чувствительность метода определения антител к Ср. и компонентам соединительной ткани при диагностике ОКС.

При сравнении информативности определения антител к Ср и аутоантител к компонентам соединительной ткани с общепринятыми методами объективной диагностики ОКС были получены следующие данные (рисунок 1).

При ОКС $\uparrow$ ST определение антител к компонентам соединительной ткани и Ср не уступило таким методам объективной диагностики, как определение уровня СРБ, Тр I и активности МВ КФК в крови, достоверно превосходя по чувствительности данные ЭхоКГ исследования. При ОКС $\downarrow$ ST определение уровня антител обладало не меньшей чувствительностью, чем ЭКГ-диагностика и определение СРБ в крови, будучи более достоверным, чем исследование активности МВ КФК и данные ЭхоКГ, лишь уступая количественному определению Тр I. При НС определение уровня антител к компонентам соединительной ткани и Ср достоверно превосходило по чувствительности большинство общепринятых методов объективной диагностики ОКС.

Поскольку ОКС является сложным многофакторным процессом, для его диагностики и стратификации рисков может быть полезным использование нескольких биохимических маркеров, отражающих соответствующие патогенетические звенья.

Заключение

Патологические механизмы, лежащие в основе ОКС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Высокий уровень противохламидийных антител демонстрирует возможную связь обострений ИБС с активацией персистирующей хламидийной инфекции, способствующей повреждению сосудистого эндотелия или нарушению его функциональной активности. Одним из объективных индикаторов повреждения сосудистой стенки можно считать повышение содержания антител к с-ГАГ, ГК и К в сыворотке крови, которое обнаруживается у больных с различными формами обострений ИБС, в т.ч. при ЭКГ-негативных вариантах. Методы определения антител к с-ГАГ, К и Ср при обострениях ИБС являются достаточно информативными в диагностическом плане, при этом параллельное определение антител одновременно к двум компонентам соединительной ткани достоверно повышает специфичность иммунологического теста. Обнаруженные иммунологические нарушения являются следствием повреждения сосудистого эндотелия при коронарном атеросклерозе и могут быть использованы в клинической практике в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Москва 2008.
2. Довгалецкий П. Я. Острый коронарный синдром – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? (Обзор). Сердце 2002; 1: 13-5.
3. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты. Кардиол вест 2007; 02; 2.
4. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб 2006.
5. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). Москва 2007.
6. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией академика Е.И. Чазова и др. Москва 2007.
7. Шлычкова Т.П., Жданов В.С. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. Арх пат 2005; 3: 24-8.
8. Albert NM. Inflammation and infection in acute coronary syndrome. J Cardiovasc Nurs 2000; 15: 13-26.
9. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25: 401-8.
10. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al., for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 Patients. Circulations 2000; 101: 2557-67.
11. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361-6.
12. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. JACC 2002; 39: 632-7.
13. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 901.
14. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. Tex Heart Inst J 2007; 34: 11-8.
15. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al and the GUSTO-IV-ACS Investigators., et al: Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. JACC 2003; 41: 916.
16. Randriamboavonjy V, Fleming I. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? Pharmacol Rep 2005; 57 (Suppl): 59-65.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
18. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. Progress in Cardiovascular Diseases 2002; 44: 5.



Информация для медицинских работников!

ПОЛНЫЙ СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВ, применяемых в РФ

- Официально утвержденные инструкции
- Статьи, монографии, алгоритмы, стандарты лечения, рекомендации специалистов



www.medi.ru

Фармакокоррекции редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца

Донецкая О.П.^{1*}, Тулупова В.А.¹, Шульдешова Н.В.¹, Федорова М.М.²

¹Клиническая больница № 1 Управления делами Президента России. Москва, Россия, ²ТБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить роль снижения редокс-потенциала и возможности его фармакокоррекции в развитие эндотелиальной дисфункции при ХСН.

Материал и методы. В когортное, проспективное, рандомизированное исследование включены 73 больных с ХСН, обусловленной ИБС и артериальной гипертензией, средний возраст больных 59,2±5,9 лет. Симптомы ХСН I функционального класса (ФК) наблюдались у 9, II ФК – у 21, III ФК – у 23 и IV ФК по NYHA – у 11 больных. После проведения обследования больные были рандомизированы на 2 группы (гр.), больным основной гр. (ОГ) дополнительно к проводимой терапии был назначен аденоцин в дозе 2 ампулы в 70 мл 5 % глюкозы внутривенно капельно в течение 40 мин, в течение 10 сут.

Результаты. Впервые показана динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, обусловленной ИБС. Установлено, что снижение

редокс-потенциала опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов, и, в отличие от традиционной терапии, аденоцин повышает редокс-потенциал и содержание эндотелиального сосудистого фактора роста, снижает уровень эндотелина-1 и активность НАДН-оксидаз.

Заключение. Терапия аденоцином, впервые содержащим восстановленную форму НАД, в сочетании с сердечным гликозидом и инозином, в отличие от традиционной терапии, существенно повышает редокс-потенциал клетки при ХСН, что может иметь большое значение в стимуляции ангиогенеза и деремоделирования эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, редокс-потенциал, эндотелиальная дисфункция, аденоцин, никотинамидадениндинуклеотид.

Поступила 19/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 54-58

Pharmacological correction of plasma redox potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure

Donetskaya O.P.^{1*}, Tulupova V.A.¹, Shuldesheva N.V.¹, Fedorova M.M.²

¹Clinical Hospital No. 1, Russian Federation President's Administration. Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Post-Diploma Education. Moscow, Russia

Aim. To study the role of plasma redox potential reduction in the development of endothelial dysfunction (ED) among patients with chronic heart failure (CHF) and to investigate the potential of its pharmacological correction.

Material and methods. This randomised cohort study included 73 patients with CHF, due to coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension. Mean age of the participants was 59,2±5,9 years. Functional Class (FC) I CHF was registered in 9 patients, FC II CHF in 21, FC III CHF in 23, and FC IV CHF in 11. After the baseline examination, all participants were randomised into two groups. The main group (MG) received standard therapy plus adenocin (2 ampoules in 70 ml 5% glucose, intravenously) for 10 days.

Results. For the first time, the dynamics of redox potential and total pyridine nucleotide levels was assessed in relation to the FC of

ischemic CHF. Redox potential reduction preceded the changes in the total pyridine nucleotide levels. In contrast to standard therapy, adenocin increased plasma redox potential and endothelial growth factor levels, while reducing endothelin-1 concentrations and NADPH oxidase activity.

Conclusion. Combination therapy with adenocin – a unique medication of reduced NAD form, cardiac glycoside, and inosine, in contrast to standard treatment, significantly increased cellular redox potential in CHF, which could play an important role in angiogenesis stimulation and reverse endothelial remodelling.

Key words: Coronary heart disease, heart failure, redox potential, endothelial dysfunction, adenocin, nicotinamide adenine dinucleotide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 54-58

За последние десятилетия в терапии ХСН был достигнут заметный прогресс: получены доказательства благоприятного влияния на прогноз больных целого ряда лекарственных средств, сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ); обновляется алгоритм диагностики СН; активно внедряются в клиническую практику немедикаментозные методы лечения таких больных: кардиоресинхро-

низация, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, ультрафильтрация, использование устройств для временной поддержки сердечной функции, трансплантация сердца; рекомендован к широкому применению метод диагностики – определение в крови уровней мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) и терминального участка его предшественника (NT-proBNP) [8]. К настоящему времени в изучении ХСН наметились достаточно важ-

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: odonetskaya@rambler.ru

[*]Донецкая О.П. (*контактное лицо) – зав. отделением кардиологии, ¹Тулупова В.А. – врач-кардиолог отделения кардиологии, ¹Шульдешова Н.В. – врач-кардиолог отделения кардиологии, ²Федорова М.М. – доцент кафедры клинической и лабораторной диагностики].

ные достижения и тенденции значительного усовершенствования тактики ведения больных, от больных с небольшой асимптомной систолической дисфункцией до пациентов с тяжелой декомпенсированной СН. Доказательная медицина позволила пересмотреть многие из используемых подходов, расставить акценты, отдать приоритет препаратам и методам лечения, влияющим, прежде всего, на выживаемость больных [8,18,24,25].

Одними из самых сложных для клинической практики вопросов остается разработка рациональной стратегии лечения пациентов с тяжелой СН, резистентной к стандартной терапии диуретиками, борьба с электролитными нарушениями, ведение СН на фоне ряда сопутствующих заболеваний: сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), мерцательной аритмии (МА), хронической почечной недостаточности (ХПН) и др. По данным Европейского исследования EUROHEART FAILURE II, Американского регистра ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) и OPTIMISE-HF (Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) ИБС встречается у ~ 62 % больных с ХСН, АГ — у 68 %, МА у > 40 %, СД — у трети, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 20 % [18]. Внутрибольничная летальность пациентов с ХСН, госпитализированных по поводу ее декомпенсации, достигает 4-9 %, 3-месячная летальность варьирует от 13 % до 18 %, полугодовой риск повторной госпитализации по этой же причине составляет 36-45 % согласно результатам EUROHEART FAILURE II, ADHERE, OPTIMISE-HF. Среди декомпенсированных пациентов, которым не может быть выполнена трансплантация сердца, летальность в течение года достигает 75 %, а при непереносимости терапии ИАПФ, в связи с выраженной почечной недостаточностью, и/или β-АБ, не может проводиться при нестабильной гемодинамике, риск смерти еще выше. Согласно данным исследования POSH (Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure) (2006) ~ 20-30 % больных, госпитализирующихся по поводу декомпенсации СН, не переносят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Продолжительность жизни среди больных с декомпенсированной СН, зависимых от инотропных средств, составляет в среднем 3,2 мес. [7,8,18]. Нарастающая симптоматика застойных явлений, плохо поддающаяся коррекции с помощью обычной терапии, обуславливает прогрессирующее ухудшение состояния, резко ограничивает активность пациента, увеличивает функциональный класс (ФК) СН, требует повторных госпитализаций и, если не предпринять экстраординарных мер (выполнить трансплантацию сердца, использовать устройства для временной поддержки функции сердца), приводит к смерти.

Эксперты ESC (European society of Cardiology) полагают, что ближайшие 5-10 лет будут ознаменова-

ны значительными достижениями в области лечения СН, вполне возможно, что уже через 1-2 года в арсенале клиницистов появятся новые эффективные препараты или будут рекомендованы новые схемы ведения больных с использованием уже известных лекарственных средств. Особенно актуальным является изучение инотропных препаратов, как дигиталиса, так и ингибиторов фосфодиэстеразы III типа (если будет подтверждено отсутствие их негативного влияния на выживаемость), улучшающих симптоматику (уменьшают одышку, увеличивают переносимость физической нагрузки (ФН) и т. д.) [8]. В США стратегия, направленная на широкое внедрение инотропных средств, активно используется с конца прошлого века, и есть все основания полагать, что и в европейских странах в ближайшем будущем будет сделан акцент на таком подходе, прежде всего для пациентов с декомпенсированной СН.

Компенсаторно развиваемая при ХСН гипертрофия является состоянием выраженного истощения энергии в миокарде и ремоделирования митохондрий, системы энергетического обеспечения клетки [7, 12]. Источники и механизмы образования активных форм кислорода (АФК) в кардиомиоцитах (КМЦ) и других клетках, как и функционирование восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотид фосфата (НАДФН)-зависимого механизма продукции АФК при ХСН остаются не до конца изученными [15, 19]. НАДФН-оксидазы являются мультикомпонентным ферментным комплексом, содержащим мембрано-связанный цитохром b_{558} , цитохромную субъединицу $p47^{phox}$ и $p67^{phox}$ и небольшой, гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связанный белок $gac1$ [19]. Транслокация цитозольной регуляторной субъединицы в мембрану является необходимым условием активации оксидазы и образования АФК, тогда как взаимодействие $p67^{phox}$ с цитохромом b_{558} существенно для переноса электрона от НАДФН к O_2 с образованием O_2^- . $gac1$ и $p47^{phox}$ служат в качестве переносчиков $p67^{phox}$ в структуру мембраны. В НАДФН-оксидазном комплексе критическим процессом активации рассматривается преацетилирование $gac1$ по СООН-терминальному остатку, что сопровождается транслокацией через мембрану и обмен гуанозиндифосфата (ГДФ) на ГТФ в регуляторном домене. Кроме рассмотренной активации НАДФН-оксидазы активация $gac1$ -ГТФазы медирует гипертрофию КМЦ в экспериментальных системах [9,10,14-16].

Целью настоящей работы было исследование взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы и выраженностью дисфункции эндотелия с ФК ХСН, обусловленной ИБС, а также исследование фармакотерапевтической коррекции этих нарушений.

Материал и методы

Дизайн клинического исследования.

В исследование включены 73 больных ИБС и АГ, средний возраст $59,2 \pm 5,9$ лет.

Таблица 1

Содержание никотинамидных коферментов, и функция эндотелия у больных ИБС в зависимости от тяжести симптомов ХСН

Показатель	Контроль	ХСН, ФК			
		I	II	III	IV
Проходимое расстояние, м	511±47	156±34	187±11*	135±21	178±32
НАД, нмоль/мг белка	5,6±0,9	5,0±0,7	4,4±0,6*	3,6±0,4	2,4±0,4
НАДФ, нмоль/мг белка	5,9±0,7	6,1±0,6	6,8±0,4*	4,4±0,5	3,5±0,4
НАД + НАДН, нмоль/мг белка	11,5±0,9	11,1±0,7	11,2±0,6	8,0±0,5**	5,9±0,6
НАД/НАДН	0,95±0,06	0,82±0,04*	0,65±0,05*	0,82±0,08	0,68±0,04*
Эндотелин-1, пкмоль/мл	1,8±0,6	1,95±0,08	2,35±0,13*	3,53±0,12	5,2±0,3*
Эндотелиальный фактор роста, пг/мл	115±21	115±21	201±23**	107±13	165±21*

Примечание: * - сравнение до и после лечения, один знак $p < 0,05$, два знака $< 0,01$.

Критериями включения в когортное, проспективное исследование были: диагноз ИБС и ХСН в качестве ее осложнения устанавливали на основании клинической картины, результатов электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), данных велоэргометрии (ВЭМ) (при отсутствии противопоказаний), наличие симптомов ХСН I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), стабильное состояние на протяжении последних 3 мес., отсутствие острых респираторных заболеваний (ОРЗ), обострений болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Критериями исключения служили: нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие 2 мес., нестабильная стенокардия, систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст., инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес., развитие декомпенсации ХСН в последний мес., ОРЗ, клинически значимое хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), тяжелые соматические болезни, острые цереброваскулярные расстройства, онкологические заболевания в анамнезе, перенесенное в ближайшие 6 мес. оперативное вмешательство, почечная недостаточность.

Симптомы ХСН I ФК наблюдались у 9, II ФК — у 21, III ФК — у 23 и IV ФК — у 11 больных. Все больные постоянно принимали ИАПФ, β -АБ, диуретики (Д), аспирин. После обследования больные были рандомизированы на 2 группы (гр.), больным основной гр. (ОГ) дополнительно к проводимой терапии был назначен аденоцин, содержащий никотинамидадениндинуклеотид, сердечный гликозид β -ацетилдигоксин, частичный β -адренергический агонист оксифедрин и метаболит инозин [1-6], в дозе 2 ампулы по 70 мл 5 % глюкозы внутривенно (в/в) капельно в течение 40 мин и 1 ампулу внутримышечно (в/м) в воде для инъекций через 8 ч, в продолжение 10 сут. У всех больных наблюдалась относительно небольшая дислипопроteinемия (ДЛП): концентрация общего холестерина (ОХС) в крови регистрировалась в среднем по гр. $6,44 \pm 0,23$, а содержание триглицеридов (ТГ) в пределах $1,87-2,36$ ммоль/л. Контрольную гр. (КГ) составили 9 добровольцев, без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности согласно документированным данным клинических ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также отрицательным результатам ВЭМ пробы и нормолипидемией, при этом концентрация ОХС крови была равна $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а уровень ТГ находился в пределах $0,9-1,35$ ммоль/л.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Богатую тромбоцитами плазму получали путем дифференциального центрифугирования. Содержание пиридиновых нуклеотидов и активности НАДФН-оксидазы оценивали как описано в работах

[1-3]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и эндотелин-1 определяли после предварительного замораживания плазмы сразу после взятия крови при -70°C и хранили при этой температуре до исследования. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы VEGFELISA kit (Quantikine human VEGF; R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.), эндотелина-1 тест-системой R&D Systems for Human endothelin-1 Immunoassay (Великобритания). В тех же образцах активность АПФ оценивали с использованием тест-набора Sigma, MI. Погрешность результатов тестов не превышает 5 %.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу Statistica 6.0, корреляционный анализ методами наименьших квадратов. Существенность различий средних оценивали с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Следует подчеркнуть, что рефрактерность к традиционной терапии проявляет не только сократительная функция сердца, но и релаксационная, а также электрическая активность миокарда и, что особенно важно, нарушенные биохимические процессы в миокарде [7,10,13,14]. Рациональная терапия ХНС остается нерешенной проблемой [12,13]. В конечном итоге выраженное ремоделирование системы энергетического обеспечения является строгим предиктором, как общей смертности, так и смертности от ССЗ, ведет к снижению выживаемости больных с ХСН [8].

В исследование впервые представлена динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, обусловленной ИБС (таблица 1). Показано, что снижение редокс-потенциала в плазме крови опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов и происходит уже при скрытой СН. Ранее было показано, что снижение содержания в зоне ишемии окисленных форм НАД и редокс-потенциала НАДН/НАДН является наиболее динамичным биохимическим процессом в миокарде: в первые 10-30 сек сократимость уменьшается на 60 % вследствие уменьшения содержания НАД, а после прекращения кровотока значение НАД-Н/НАД увеличивается в 10 раз, что указывает на быстрое развитие анаэробноза [14,21-23]. В результате уже кратковременная гипоксия и/или ишемия ведут к выраженной и немедленной перестройке митохондрий, что включа-

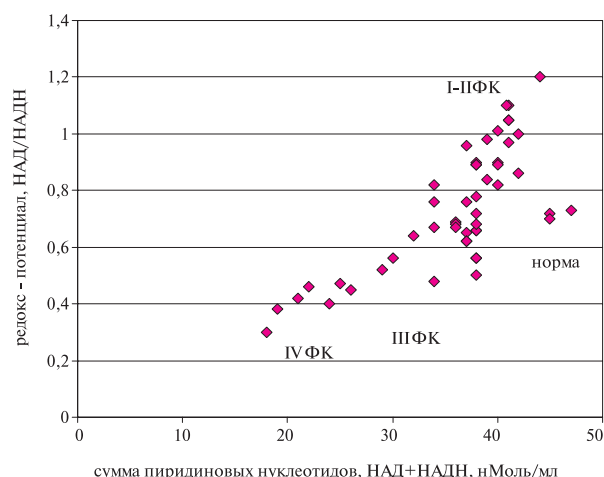


Рис. 1 Изменение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН у больных ИБС.

ет купирование синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в результате снижения редокс-потенциала НАД/НАДН и ингибирования дыхательной цепи [5-7,22]. С использованием многофакторного корреляционного анализа показана взаимосвязь редокс-потенциала НАД/НАДН плазмы крови с ФК ХСН, что позволяет сделать вывод о прогностическом значении маркера биоэнергетической недостаточности в динамике развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (рисунок 2). Показано, что прогрессирование дисфункции ЛЖ сопровождается снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, которое при ХСН I и II ФК не сопровождается одновременным снижением суммы пиридиновых нуклеотидов. Присоединение снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов происходит при III ФК ХСН, характерным признаком перехода в IV ФК ХСН является снижение редокс-потенциала плазмы крови $< 0,4$ (таблица 1). Полученные данные о снижении редокс-потенциала имеют большое значение в аспекте современных представлений о роли молекулы НАД в качестве сигнальной молекулы многих жизненно-важных процессов, а не только основного кофермента дегидрогеназ цикла Кребса, переносчика электронов в окислительно-восстановительных реакциях кофактора процессов образования энергии [13,17,20-25].

Показано, что терапия аденоцином, впервые в медицине содержащем восстановленную форму НАД в сочетании с сердечным гликозидом и инозином, в отличие от традиционной терапии существенно повышает редокс-потенциал клетки, и снижает активность НАДН-оксидаз (таблица 2).

Спустя век после открытия кофакторной активности НАД, метаболизм НАД снова стал в центре внимания в связи с открывшимися большими потенциальными возможностями терапевтического значения ферментов, активность которых регулируется балансом между окисленной и восстановленной формой НАД. Снижение содержания НАД в КМЦ (клетке) ведет к нарушению многих сигнальных механизмов, регулируемых молекулой НАД (редокс-потенциалом) и НАД-зависимыми ферментами [16,23]: НАД-

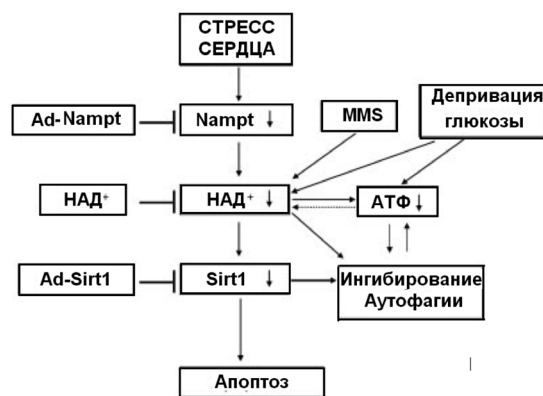


Рис. 2 Роль НАД в качестве сигнальной молекулы в развитии стрессорного воздействия в КМЦ [16].

киназы, ферменты аденозиндифосфат (АДФ)-рибозилирования, семейство ферментов деацетиляции (сиртуины – III класс деацетилаз гистонов). НАД работает и как прекурсор Ca^{2+} -мобилизующей молекулы циклической АДФ-рибозы (цАДФ-рибоза), фактора транскрипции [21]. Поскольку семейство сиртуинов играет решающую роль в медиации продолжительности жизни, резистентности к стрессорному воздействию и регуляции метаболизма, НАД может контролировать уровень устойчивости клетки к стрессу через регуляцию сиртуинов (рисунок 2).

Под воздействием аденоцина, содержащего НАД, происходит полное восстановление, как абсолютного содержания, так и соотношения никотинамидных коферментов (таблица 2), что позволяет предположить восстановление функций, связанных с работой НАД-зависимых ферментов.

Другим биологическим маркером прогрессирования СН, уменьшения вазодилаторного резерва, ассоциированного с прогрессирующим снижением функциональной способности миокарда [10,11,24] служит уровень эндотелина-1 в плазме. Содержание эндотелина-1 повышенное при II ФК ХСН у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) 48 ± 3 % на 58 % при переходе в III ФК ФВ 42 ± 3 % дополнительно увеличивается на 33 %, а в IV (ФВ 36 ± 4 %) на 28 %. В результате содержание эндотелина-1 при IV ФК ХСН в 2,7 раз превосходит его уровень в крови практически здоровых людей.

Предполагается, что синтез эндотелинов зависит от редокс-состояния клеток, и регулируется редокс-потенциалом НАДФ/НАДФН, играющим ключевую роль в запуске механизма гиперпродукции вазоконстрикторных изоформ эндотелинов. Редокс-потенциал регулирует активность эндотелиоцитов через участие в механизмах депонирования оксида азота; НАДФН и НАДФН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке [10,11], не говоря уже о вторичной опосредованной регуляции через образование АТФ [20]. Этим, по-

Содержание никотинамидных коферментов, и функция эндотелия у больных ИБС в зависимости от тяжести симптомов ХСН

Показатель	Контроль	КГ		ОГ	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Проходимое расстояние, м	511±47	156±34	187±11*	135±21	238±32*
ФК ХСН (НУНА)		2,78±0,16	2,45±0,09*	2,96±0,10	2,0±0,1**
НАД, нмоль/мг белка	5,7±0,9	4,0±0,6	4,1±0,5	3,6±0,4	4,9±0,4*
НАДН, нмоль/мг белка	5,8±0,6	5,4±0,6	5,2±0,5	4,8±0,4	5,2±0,4*
НАДФ, нмоль/мг белка	5,9±0,7	4,1±0,4	3,8±0,4	3,9±0,3	4,7±0,3*
НАДФН, нмоль/мг белка	6,1±0,6	4,1±0,4	4,4±0,4	3,7±0,4	4,9±0,3*
НАД + НАДН	11,5±0,9	9,4±0,5	9,3±0,5	7,5±0,4	9,6±0,4**
НАД/НАДН	0,98±0,06	0,74±0,06	0,78±0,04	0,75±0,05	0,94±0,04*
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка мин	143±30	207±21	215±28	256±17	178±21*
Эндотелин-1, пкмоль/мл	1,8±0,6	1,95±0,08	2,35±0,13*	3,53±0,12	5,2±0,3*
Эндотелиальный фактор роста, пг/мл	115±21	88±12	92±13	81±13	165±14*

Примечание: * - сравнение до и после лечения, один знак $p < 0,05$, два $< 0,01$.

видимому, объясняется быстро достигаемое снижение вазоконстрикторного компонента системы эндотелинов, эндотелина-1, на фоне короткого курса терапии аденоцином (таблица 2). Одновременное повышение под воздействием аденоцина редокс-потенциала и,

как следствие, улучшение работы системы энергетического обеспечения и биосинтетических реакций лежит в основе повышения эндотелиального сосудистого фактора роста (таблица 2), что имеет большое значение в стимуляции ангиогенеза.

Литература

- Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян Е.А. и др. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных со сниженной сократительной функцией сердца. Бюлл серд-сосуд хир. Гематология 2008; 2: 45-53.
- Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Донецкая О.П. Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(5): 37-42.
- Маликов В.Е., Евсиков Е.М., Кутузова Т.Г., Рогова М. Фармакологическая коррекция симптомов и ремоделирование сердца при рефрактерных формах хронической сердечной недостаточности с дисфункцией левого желудочка. Российский кардиологический журнал 2008; 5: 56-62.
- Сукоян Г.В., Антелава Н.А. Рациональная фармакотерапия синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2009; 4: 411-4.
- Сукоян Г.В., Гонгадзе Н.В. Механизм кардиопротекторного действия аденоцина и кардиотонических средств негликозидной природы при хронической недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2010; 11: 541-4.
- Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. Влияние лекарственного средства Надцин на состояние системы энергетического обеспечения и скорость апоптоза при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. Бюлл экспер биол 2008; 9: 297-300.
- Ashrafian H, Frenneaux MP. Metabolic Mechanisms in Heart failure. Circulation 2007; 116: 434-48.
- Coons JC, McGraw M, Murali S. Pharmacotherapy for acute heart failure syndromes Health Syst. Am J Pharm 2011; 68: 21-35.
- Chiou Wen-Fei, Chen Ch-Ch, Wei B-L. 3,4-Di-O-Caffeoylquinic Acid Inhibits Angiotensin-II-induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by downregulating the JNK and PI3K/Akt Signaling Pathways. eCAM 2009; 3:1-8.
- Davidson SM, Duchon MR. Endothelial Mitochondria Contributing to Vascular Function and Disease. Circ Res 2007; 100: 1128-41.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007; 115: 1285-95.
- Dhalla NS, Saini HK, Rodriguez-Leyva D, et al. Subcellular remodeling may induced cardiac dysfunction in congestive heart failure. Cardiovasc Res 2009; 81: 429-38.
- Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. Cardiovasc Res 2008; 77(2): 334-43.
- Haag F, Adriouch S, Brab A, et al. Extracellular NAD and ATP: partners in immune cell modulation. Purinergic Signalling 2007; 3(1-2): 71-81.
- Heymes Ch, Bendall JK, Ratajczak P. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. JACC 2003; 41(12): 2164-71.
- Hsu C-P, Oka Sh, Hariharan N, et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Regulates Cell Survival Through NAD+ Synthesis in Cardiac Myocytes. Circ Res 2009; 105(5): 481-91.
- May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: Inflammatory Firebugs of Vascular Walls Thromb Vasc Biol 2008; 28: s5-10.
- McDonagh TA. Challenges in Advanced Chronic Heart Failure: Drug Therapy. Future Cardiol 2008; 4: 517-25.
- Menta D, Malik AB. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability Physiol Rev 2006; 86: 279-367.
- Murphy JF, Fitzgerald DJ. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) induces cyclooxygenase (COX)-dependant proliferation of endothelial cells (EC) via the VEGF-2 receptor. Faseb J 2001; 15(9): 1667-9.
- Pacher P, Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP-1 inhibitors. Cardiovasc Drug Rev 2007; 25(3): 235-60.
- Pillai JB, Isbatan A, Imai S-I, Gupta MP. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD+ depletion and reduced Sir2α deacetylase activity. Biol Chem 2005; 280: 43121-30.
- Pillai VB, Sundaresan NR, Kim G, et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. J Biol Chem 2010; 285(5): 3133-44.
- Singh Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AID, Homer-Vanniasinkam Sh. Reperfusion Syndrome: Cellular Mechanisms of Microvascular Dysfunction and Potential Therapeutic Strategies. Vascular and Endovascular Surgery 2007; 41(4): 277-93.
- Tsai BM, Wang M, Turrentine MW, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Cardiothoracic Surgery: Basic Mechanisms to Potential Therapies. Ann Thorac Surg 2004; 78: 360-8.

Изучение агрегационной активности тромбоцитов и влияния на нее бета-адреноблокаторов у больных дилатационной кардиомиопатией

Исаханова П.Н.*, Зияев Ю.Н., Маматкулов Х.А., Назарова М.Х., Махаматова Ш.И.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить особенности ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и агрегационной активности тромбоцитов, а также реакцию на терапию бета-адреноблокаторами (β-АБ).

Материал и методы. Изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП под влиянием 3-месячной терапии β-АБ атенололом или бисопрололом.

Результаты. Исследование агрегационной активности тромбоцитов продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих группах достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП

по сравнению с идиопатической формой. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Заключение. У больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная при ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Ключевые слова: ишемическая дилатационная кардиомиопатия, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, агрегационная активность тромбоцитов, бета-адреноблокаторы.

Поступила 31/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 59-62

Platelet aggregation activity and beta-adrenoblocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy

Isakhanova P.N.*, Ziyaev Yu.N., Mamatkulov Kh.A., Nazarova M.Kh., Makhamatova Sh.I.

Republican Research Centre for Emergency Care. Tashkent, Uzbek Republic

Aim. To investigate the specifics of ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy (DCMP), platelet aggregation activity, and the reaction of the latter to the beta-adrenoblocker (β-AB) therapy with atenolol or bisoprolol.

Results. In DCMP patients, a significant increase in velocity and maximal amplitude of ADP-induced platelet aggregation, as well as a significant reduction in the time to the maximal aggregation amplitude, was observed. In both therapy groups, all parameters of platelet aggregation activity were significantly higher in ischemic vs. idiopathic DCMP patients. Long-term bisoprolol therapy provided a more manifested anti-

aggregant effect of the basis treatment, compared to atenolol therapy.

Conclusion. DCMP patients, especially ones with ischemic DCMP, demonstrated an increase in platelet aggregation activity. Long-term bisoprolol therapy facilitated a more pronounced anti-aggregant effect of the basis treatment, compared to atenolol treatment.

Key words: Ischemic dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, platelet aggregation activity, beta-adrenoblockers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 59-62

Введение

Согласно определению ВОЗ/МОФК 1995 дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — синдром, характеризующийся расширением полостей сердца и систолической дисфункцией левого (ЛЖ) или обоих желудочков [1,13,15,24]. Согласно той же классификации выделяют 5 видов ДКМП: идиопатическую (до 47 % всех ДКМП), семейно-генетическую, иммуновирусную, алкогольно-токсическую и связанную с rozpoznанным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором степень нарушения функции миокарда не соответствует его гемодинамической перегрузке или степени выраженности ишемического поражения, в частности ишемическую КМП (ИКМП).

Патогенетической основой идиопатической и семейно-генетической форм ДКМП является

апоптоз, а в случае ишемической ДКМП — гипертония и ишемическая контрактура кардиомиоцитов (КМЦ) [2,3,8,17,25]. Развитие сердечной недостаточности (СН) сопровождается активацией различных нейрорегуляторных механизмов, ключевую роль в которой играет активация симпатoadrenalовой системы (САС) [14,19,20,23]. Избыток катехоламинов и гиперстимуляция катехоламиновых рецепторов способствует развитию кальциевого ресетинга, митохондриального дефицита, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменению структурно-функциональных свойств биомембран клеток [21,22]. На макроуровне активация САС способствует стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), периферической вазоконстрикции, усилению агрегационной активности клеток крови [5,9,12]. Доказано

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: isahanovapulato@mail.ru

Тел.: +99897-789-34-50, Факс: +99871-150-46-05

[Исаханова П.Н. (*контактное лицо) — стажер, соискатель, Зияев Ю.Н. — заведующий отделением кардиореанимации, Маматкулов Х.А. — старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Назарова М.Х. — врач-ординатор отделения неотложной кардиологии, Махаматова Ш.И. — врач-ординатор отделения неотложной кардиологии].

участие повышенной агрегационной активности тромбоцитов в развитии ДКМП как ишемического [11,13], так и идиопатического типов [6,10,18]. У больных ДКМП отмечено увеличение рецепторов CD154 на тромбоцитах, активация которых приводит к выработке провоспалительных цитокинов эндотелием [4,7,9]. Таким образом, снижение агрегационной активности клеток крови является краеугольным камнем терапии ДКМП, способным уменьшить влияние ишемического и воспалительного путей прогрессирования СН.

Одним из вариантов патогенетического воздействия на тромбоцитарную агрегацию является β -адренорецепторы [16]. Настоящее исследование предпринято для уточнения влияния различных β -адреноблокаторов (β -АБ) на патогенетические механизмы ДКМП ишемического и идиопатического типов.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 107 больных ДКМП (79 мужчин и 28 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии РНЦЭМП, из которых у 73 больных диагностирована идиопатическая ДКМП и у 34 — ишемическая ДКМП. В качестве контроля обследованы 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии сердечно-сосудистой системы.

Критериями включения больных в исследование явились признаки дилатации ЛЖ: конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) $> 5,4$ см и снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $< 36\%$.

Критериями исключения явились наличие постинфарктных аневризм ЛЖ, хроническое употребление алкоголя (> 40 г/сут. женщинами и > 80 г/сут. мужчинами в течение > 5 лет), терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности, признаки активного воспалительного процесса (гипертермия, увеличение скорости оседания эритроцитов > 15 мм/ч, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) > 6 ед/л), перикардиты, системные заболевания, включая сахарный диабет (СД) и заболевания щитовидной железы, суправентрикуляр-

ные тахикардии с ритмом желудочков > 120 в мин, клапанные и врожденные пороки сердца, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся легочной гипертензией (ЛГ). Все больные, включенные в исследование на момент поступления в клинику и в предшествующие 14 сут не получали базисной терапии, кроме аспирина в дозе 75–150 мг/сут.

Диагноз ДКМП устанавливали на основании жалоб больного: ДКМП, манифестирующая стенокардией или при наличии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе относилась к ишемической, в случае манифестации заболевания симптомами первичной хронической СН (ХСН) — к идиопатической. Дополнительными критериями в пользу ишемической ДКМП являлось наличие атерогенной дислипидемии (ДЛП) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Также дифференциально-диагностическим критерием являлся результат коронароангиографии (КАГ), которая проводилась всем больным ДКМП при поступлении в стационар.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали базисную терапию, включающую аспирин 100 мг/сут., лизиноприл (доза титровалась в зависимости от антигипертензивной реакции). Больным с мерцательной аритмией и внутрисердечным тромбозом дополнительно назначался варфарин: доза титровалась для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2–3ед. Также по показаниям применялась диуретическая терапия, нитраты, триметазидин, сердечные гликозиды. 55 больным в терапию был включен бисопролол (Конкор, НИКОМЕД, Австрия), остальные (52 больных) — атенолол. Распределение больных на терапевтические группы (гр.) проводили случайным методом с использованием запечатанных конвертов с названиями β -АБ (конверт выбирал врач, наблюдающий больного). Дозы препаратов титровали по хронотропному и антигипертензивному эффектам. Клиническая характеристика больных и применяемая терапия представлены в таблице 1. Обе гр. были рандомизированы по антропометрическим параметрам (возраст, пол, рост и вес), клинической характеристике больных и применяемой терапии, кроме β -АБ.

Исходно и через 3 мес. лечения всем больным проводилось исследование агрегационной активности тромбо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование и применяемая терапия

	Гр. атенолола (n=52)		Гр. бисопролола (n=55)	
	Идиопатическая ДКМП (n=36)	Ишемическая ДКМП (n=16)	Идиопатическая ДКМП (n=37)	Ишемическая ДКМП (n=18)
Возраст, лет	46,26 $\pm$ 3,26	57,94 $\pm$ 5,63	43,87 $\pm$ 5,27	54,86 $\pm$ 4,49
ФВ, %	31,96 $\pm$ 3,97	34,62 $\pm$ 3,97	30,84 $\pm$ 5,74	33,74 $\pm$ 4,84
КДР ЛЖ, мм	68,74 $\pm$ 4,85	62,81 $\pm$ 3,97*	69,02 $\pm$ 6,97	63,62 $\pm$ 5,46*
САД, мм рт.ст	116,83 $\pm$ 8,96	128,74 $\pm$ 7,95**	118,94 $\pm$ 7,96	126,96 $\pm$ 8,63**
ДАД, мм рт.ст	78,95 $\pm$ 5,84	87,63 $\pm$ 4,98**	76,52 $\pm$ 4,97	84,86 $\pm$ 6,54***
Доза β -АБ, мг/сут.	28,96 $\pm$ 8,96	42,36 $\pm$ 10,97***	2,35 $\pm$ 0,64	4,49 $\pm$ 0,95***
Доза лизиноприла, мг/сут	4,83 $\pm$ 1,07	8,63 $\pm$ 2,84***	3,99 $\pm$ 0,96	7,95 $\pm$ 1,97***
ЧП варфарина	17	5	19	5
ЧП нитратов	18	12	17	13
ЧП диуретиков	32	11	33	10
ЧП сердечных гликозидов	13	8	15	9

Примечание: ЧП — частота применения, * — достоверность различия между больными идиопатической и ишемической ДКМП $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП
(в числителе — исходные данные, в знаменателе — через 3 мес. терапии)

	Гр. атенолола (n=52)	Гр. бисопролола (n=55)	ГК (n=20)
Скорость агрегации	56,28±3,87\$ 52,38±5,64*	55,79±4,96\$ 48,97±5,86*^	48,89±3,38
Степень агрегации	51,86±7,64\$ 46,85±5,47*	52,01±5,84\$ 42,86±6,75*^	33,11±1,71
Время до пика агрегации	0,97±0,02\$ 1,86±0,06*	0,96±0,06\$ 2,05±0,07*	2,39±0,36
	Идиопатич ДКМП (n=36)	Ишемич ДКМП (n=16)	Идиопатич ДКМП (n=37) Ишемич ДКМП (n=18)
Скорость агрегации	54,96±5,57\$ 48,96±4,87*	58,97±4,87\$ 53,87±5,47*	53,97±4,97\$ 45,96±3,97*^
Степень агрегации	48,97±4,97\$ 44,87±5,87*	53,47±5,98\$ 49,80±4,78*	59,04±5,63\$ 51,75±6,47*^
Время до пика агрегации	1,57±0,06\$ 2,06±0,08*	0,56±0,03\$ 1,97±0,05*	48,36±5,68\$ 41,76±4,98*^
			0,61±0,06\$ 2,31±0,03*

Примечание: \$ — различие с группой здоровых лиц, * различие до и после лечения внутри группы, ^ различие между группами атенолола и бисопролола; p<0,001; ГК — группа контроля.

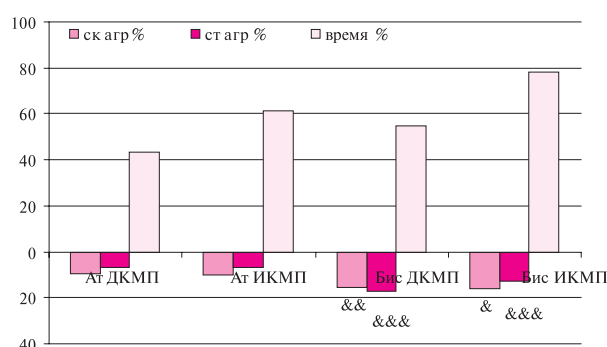
цитов методом Борна на аппарате анализатор агрегации тромбоцитов АТ-02.

Все данные обрабатывались с использованием программы Statistika for Windows. Достоверность различия показателей между группами оценивалась с использованием непарного критерия Стьюдента; достоверность различия частоты распространения признака — с использованием критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Исследование агрегационной активности тромбоцитов (таблица 2) у больных, включенных в исследование, продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих гр. лечения достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В конце 3 мес. терапии повторное изучение агрегационной активности тромбоцитов показало в обеих терапевтических гр. достоверно более низкие скорость изменения коэффициента светопропускания на 30 сек. агрегации и максимальную амплитуду агрегации на фоне значительного увеличения времени достижения максимума агрегации, по сравнению с исходными параметрами. Такое снижение агрегационной активности тромбоцитов связано в первую очередь с назначением антиагреганта — аспирина в дозе 100 мг/сут. Однако сравнение групп терапии между собой показало, что к концу 3 мес. степень и скорость агрегации тромбоцитов в гр. бисопролола оказалась достоверно ниже, чем в гр. атенолола (p<0,01). Поскольку гр. отличались только по применяемому β-АБ, и были сопоставимы по применению других видов терапии,



Примечание: & — достоверность различия между терапевтическими группами внутри этиологических (отличия групп атенолола и бисопролола внутри групп идиопатической и ишемической ДКМП). Один знак — p<0,05, два знака — p<0,01, три знака — p<0,001; ск агр — скорость агрегации; ст агр — степень агрегации.

Рис. 1 Относительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП в зависимости от этиологической формы и применяемого β-АБ.

различия в агрегационной активности можно связать только с действием бисопролола или атенолола. Сравнительный анализ относительной динамики показателей агрегации в гр. больных, распределенных в зависимости от этиологии ДКМП и применяемому β-АБ, также выявило достоверные большую динамику степени и скорости агрегации у больных, получавших бисопролол по сравнению с больными, принимавшими атенолол (рисунок 1).

Внутригрупповое сравнение выявило значительное более низкие показатели агрегации тромбоцитов у больных идиопатической ДКМП по сравнению с ишемической, как и исходно, что свидетельствует о сопоставимом антиагрегантном эффекте применяемой терапии.

Активация агрегационной активности клеток крови занимает важное место в патогенезе как ишемической, так и идиопатической ДКМП. Этот фено-

мен связан, вероятно, с активацией воспаления и смещением системы ПОЛ/антиокислительная система (АОС) в сторону липидной пероксидации с развитием структурно-функциональной несостоятельности клеточных мембран. При ишемической ДКМП патологический круг запускается интракоронарным атероматозом, а при идиопатической форме возможно вторичная активация воспаления и гипер-агрегации в связи с развитием ХСН и гипоксией.

Антиагрегантная терапия является краеугольным камнем в терапии больных ДКМП. Помимо патогенетического эффекта, применение антиагрегантов позволяет предотвратить развитие значительного количества тромбоэмболических осложнений (ТЭО), таких как интракоронарный тромбоз, отдаленные тромбоэмболии.

Одним из механизмов активации агрегационной активности клеток крови у больных с СН является активация САС. Избыток катехоламинов напрямую активирует адгезию и агрегацию клеток крови, кроме того, он стимулирует выделение медиаторов воспаления макрофагами. Вероятно, с этим механизмом связан антиагрегантный эффект β -АБ. Также β -АБ, сни-

жая катехоломиновое повреждение эндотелия, способствуют нормализации эндотелиальной функции с восстановлением секреции антиагрегантных субстанций и NO. Также свой вклад в антиагрегантный феномен вносит антиремоделлирующая эффективность β -АБ и уменьшение выраженности ХСН на фоне их длительного применения. Сравнительное исследование антиагрегантного эффекта атенолола и биспролола показало значительное превосходство биспролола. Что, вероятно, связано с большей селективностью препарата, более полной блокадой β -адренорецепторов и более выраженным мембраностабилизирующим действием.

Вывод

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная при ишемической ДКМП. Длительное применение биспролола (Конкор, НИКОМед, Австрия) позволяет достичь более выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Литература

1. Аvezов Д.К. Влияние длительной терапии биспрололом и карведилолом на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ХСН: научное издание. Кардиология Узбекистана. Ташкент 2008; 2: 43-6.
2. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога: (лекция). Тер архив 2004; 1: 12-7.
3. Басаргина Е.Н., Белова Н.Р. Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Вестник РАМН 2008; 12: 32-7.
4. Васильев С.А. Виноградов В.Л., Карабудагова З.Г. Структура и функции тромбоцитов. Гемат трансфуз 2010; 5: 4-10.
5. Ганиева Н.П., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Особенности клинического течения и гемодинамики при ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Мед ж Узбекистана 2006; 6: 30-3.
6. Гуревич М.А., Григорьева Н.М. Дилатационная кардиомиопатия – современные взгляды на этиологию и патогенез: обзор. Клин мед 2001; 5: 4-7.
7. Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: научное издание. Кардиология 2010; 3: 11-5.
8. Ибабекова Ш.Р. Влияние биспролола на гемодинамику у больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования левого желудочка: научное издание. Мед ж Узбекистана 2004; 1-2: 30-4.
9. Ишанкулова Д.К., Хасанов Ш.Т. Клинические и генетические особенности идиопатической дилатационной кардиомиопатии у больных местной популяции: научное издание. Кардиология Узбекистана 2009; 1-2: 78-9.
10. Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.Л. Кардиомиопатия с преимущественным поражением правого желудочка. Кардиология 2002; 5: 101-4.
11. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Икрамов И.А. Взаимосвязь между концентрацией миоглобина, интерлейкина-6 ФНО- α и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Кардиология Узбекистана 2007; 3-4: 134.
12. Лопатин Ю.М. Биспролол (Конкор) и снижение риска внезапной смерти: еще один аргумент в пользу начала терапии больных с хронической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторами. Medical express 2007; 5: 30-4.
13. Лушикова Е.Л., Непомнящих Л.М. Генетические факторы развития дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Вестн РАМН 2006; 7: 43-52.
14. Мазур В.В. Новый способ дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и постинфарктного кардиосклероза: научное издание. Ультразвук и функц диагностика 2007; 2: 87-90.
15. Новиков Ю.И., Константинова Е.В., Стулова М.А. Блокаторы β -адренергических рецепторов в лечении дилатационной кардиомиопатии: обзор и лекция. Научное издание. Клин мед 2006; 1: 11-6.
16. Сисакян А.С., Гуревич М.А. Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии: научное издание. Российский кардиологический журнал 2003; 4: 83-4.
17. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада 2003; 448 с.
18. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al.; BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. J Card Fail 2003; 9(5): 354-63.
19. Dngen HD, Apostolovi S, Inkrot S, et al; CIBIS-ELD Investigators, Subproject Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. Clin Res Cardiol 2008; 97(9): 578-86. Epub 2008 Jun 9.
20. Fang W, Zhang J, He ZX. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. Nucl Med Commun 2010; 31(11): 981-4.
21. Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. Clin Cardiol 2009; 32(5): 236-43.
22. Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH, et al. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. Braz J Med Biol Res 2009; 42(5): 420-5.
23. Ghali JK, Pi A IL, Gottlieb SS, et al.; MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). Circulation 2002; 105(13): 1585-91.
24. Hampton JR. Different causes of heart failure need different treatment strategies. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 Suppl 3: S37-41.
25. Helenski CA, Ross JN Jr. Platelet aggregation in feline cardiomyopathy. J Vet Intern Med 1987; 1(1): 24-8.

Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования

Гордеев И.Г., Покровская Е.М.*, Лучинкина Е.Е.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить влияние терапии таурином на частоту распространения нарушений сердечного ритма (НСР), дисперсию интервала QT (dQT) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вследствие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45 % и ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA. Пациенты были распределены в две группы (гр.): основную (ОГ) составили 20 пациентов, у которых к стандартной терапии ХСН добавлен таурин, 20 пациентам контрольной гр. (ГК) проводилась стандартная терапия ХСН. Гр. были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Продолжительность лечения составила 3 мес. Для оценки влияния таурина на частоту НСР, dQT до начала лечения и через 3 мес.

терапии, исследуемые гр. были разделены на подгруппы в зависимости от ФК ХСН. dQT оценивалась посредством регистрации ЭКГ в 12 отведениях; количество НСР с помощью суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру.

Результаты. Применение таурина у пациентов с ХСН, обусловленной ПИКС, оказывает положительное воздействие на динамику показателя dQT, количество НСР.

Заключение. Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных с ХСН II и III ФК NYHA, после перенесенного ИМ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, таурин, дисперсия интервала QT, нарушения ритма сердца.

Поступила 26/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 63-68

Taurine effects on the occurrence of cardiac arrhythmias and QT interval dispersion in patients with post-infarction cardiosclerosis and chronic heart failure: a comparative randomised study

Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M.*, Luchinkina E.E.

N.I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the effects of taurine therapy on the occurrence of cardiac arrhythmias and QT interval dispersion (dQT) among patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS) and subsequent chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 40 patients with previous myocardial infarction (MI), left ventricular ejection fraction (LVEF) <45 %, and Functional Class (FC) II-III CHF (NYHA). The participants were randomised into two groups: the main group (MG) included 20 patients receiving standard CHF treatment and taurine, while the control group (CG; n=20) was administered standard CHF treatment only. Both groups were comparable by the main clinical and anamnestic parameters. The therapy phase lasted 3 months. The analysis of taurine effects on the

occurrence of cardiac arrhythmias and dQT was performed in the subgroups defined according to the CHF FC. dQT was assessed by 12-lead electrocardiography (ECG), while the arrhythmia occurrence was assessed by Holter ECG monitoring. The examined parameters were measured at baseline and after 3 months of the therapy.

Results. In PICS patients with CHF, taurine demonstrated beneficial effects on the dynamics of dQT and cardiac arrhythmia occurrence.

Conclusion. Taurine could be included in the complex treatment of PICS patients with FC II-III CHF.

Key words: Chronic heart failure, taurine, dQT, cardiac arrhythmias.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 63-68

Актуальность

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой современной медицины. Разработка новых методов диагностики и лечения СН обусловили определенный прогресс в этой области знаний, однако, несмотря на достигнутые успехи, количество госпитализаций по поводу заболевания не уменьшается, а смертность в течение года вследствие ХСН остается высокой [1]. Кроме того, у пациентов с ХСН риск внезапной смерти (ВС) в 5 раз выше, чем в популяции [2].

Наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), она является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [3-5].

Важнейшее место в структуре летальных исходов у подобных пациентов отводится внезапной сердечной смерти (ВСС), основной причиной которой служат злокачественные нарушения сердечного ритма (НСР). Они в сочетании со снижением сократительной способности левого желу-

©Коллектив авторов, 2012

Katrinchikpm@yandex.ru

[Гордеев И.Г. – профессор кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Покровская Е.М. (* контактное лицо) – аспирант кафедры, Лучинкина Е.Е. – ассистент кафедры].

дочка (ЛЖ) значительно повышают риск летального исхода [6,7].

Оптимизация терапии ХСН продолжает оставаться важнейшей проблемой современной кардиологии. Зачастую, даже при назначении комбинации препаратов основных рекомендованных классов, не удается достичь должного результата, что послужило основанием для поиска новых лекарственных препаратов, обладающих выраженной активностью на метаболическом уровне [8,9]. Одним из таких препаратов является таурин — конечный продукт обмена содержащих серу аминокислот [10–12].

Целью исследования явилось изучение влияния терапии таурином на распространенность нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT (dQT) у пациентов с СН вследствие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

Материал и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет, перенесших ИМ, осложнившийся развитием ХСН II–III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и фракцией выброса (ФВ) < 45 %. Диагноз заболевания устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.

После подписания информированного согласия пациенты случайным методом были распределены на 2 группы (гр.) — основную гр. (ОГ) составили 20 пациентов, которым к стандартной терапии, рекомендованной для лечения ИБС и ХСН, был добавлен таурин (Дибикор, ПИК-ФАРМА, Россия), суточная доза 750 мг, двукратный прием. 20 больным контрольной гр. (ГК) проводилась стандартная терапия. Продолжительность лечения составила 3 мес. Всего в исследование включены 40 пациентов.

На момент включения в исследование все пациенты получали стандартную терапию, рекомендованную для лечения ИБС и ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты альдостерона, дезагреганты, статины, а также тиазидные (тД) и петлевые диуретики (пД), антагонисты кальциевых каналов (АК), нитраты.

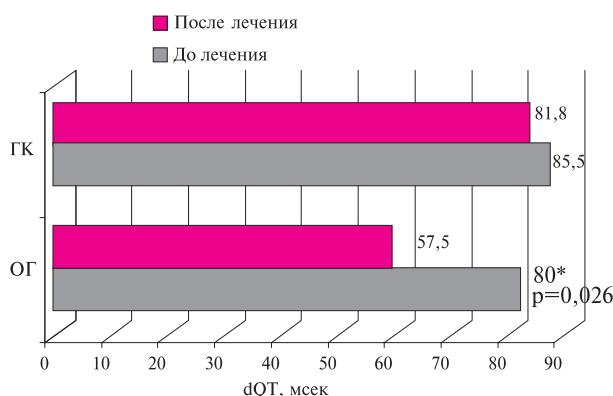


Рис. 1 Влияние таурина на dQT у больных ПИКС и СН II ФК ХСН по NYHA.

Гр. были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам, тяжести сопутствующей патологии и по назначенной терапии (таблица 1).

С целью изучения влияния таурина на динамику dQT, частоту НСР исследуемые гр. были разделены на подгруппы в зависимости от ФК ХСН. В 1 подгруппу включен 21 пациент с ХСН II ФК, во 2 подгруппу — 19 пациентов с ХСН III ФК. ФК ХСН определяли согласно критериям NYHA.

Интервал QT измеряли на поверхностной ЭКГ (Shiller, Switzerland), зарегистрированной в 12 отведениях. Корригированный интервал QT (QTc) рассчитывали на основе формулы Bazett H. Интервал QT измерялся вручную от начала комплекса QRS до окончания зубца Т, которое определялось как точка возврата зубца Т к изолинии ТР; при наличии волны U интервал QT измерялся до наиболее глубокой точки между Т и U. В случаях невозможности точного определения зубца Т отведение исключались из анализа. В каждом отведении измерялись три последовательных цикла, интервал QT рассчитывался как среднее из полученных значений. Не менее 8 отведений, из них, как минимум, 4 грудных, требовалось для расчета dQT; dQT определялась как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT в любом из 12 отведений; QTc как разницу между $QT_{c\max}$ и $QT_{c\min}$. Производился расчет dQT на каждом визите пациентов в клинику.

Количество НСР оценивалось посредством суточного мониторирования (СМ) ЭКГ по Холтеру и проводилось с использованием холтеровских мониторов и компьютерной программы, разработанной фирмой Shiller (Switzerland) на первом и последнем визитах.

Статистическую обработку полученных результатов производили с применением приложения Excel из программного пакета Office 2007 (Microsoft, США) для операционной системы Windows, а также с помощью программного пакета Biostat. Выявление статистически значимых межгрупповых различий средних величин клинических, лабораторных, инструментальных, гемодинамических показателей производилось с применением критерия Стьюдента с определением статистической значимости для $\alpha=0,05$ с последующим графическим представлением результатов.

Результаты

При рассмотрении динамики dQT у пациентов с ХСН II ФК NYHA на фоне ПИКС отмечено ее достоверное снижение в ОГ.

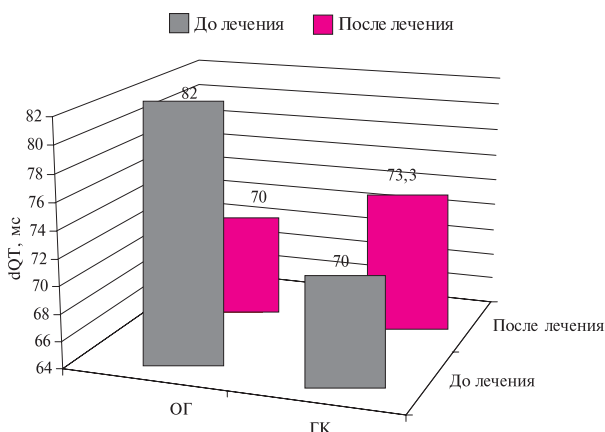


Рис. 2 Влияние таурина на dQT у больных ПИКС и СН III ФК ХСН по NYHA.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

возраст / пол	40-50	51-56	57-65	66-70
Мужчины	3	6	7	6
Женщины	1	3	6	8
Итого	4	9	13	14

Исходно, по показателю dQT обе гр. были сопоставимы. Среднее значение данной величины в подгруппе пациентов ОГ составляло $80 \pm 21,4$ мсек, ГК — $85,5 \pm 35,9$ мсек.

После курса 3-месячной терапии у пациентов ОГ зарегистрировано достоверное уменьшение показателя dQT на 28,1 % и ее значение составило $57,5 \pm 12,8$ мсек ($p=0,026$). В ГК пациентов было отмечено уменьшение данного показателя на 4,3 % до $81,8 \pm 30,3$ мсек, однако эта динамика не являлась достоверной (рисунок 1).

Проанализирована dQT у пациентов с ХСН III ФК NYHA на фоне ПИКС. Среднее значение данной величины до лечения в ОГ составило $82 \pm 28,9$ мсек, ГК — $70 \pm 16,7$ мсек ($p>0,05$).

На фоне проводимой терапии выявлена тенденция к ее уменьшению у пациентов ОГ на 14,6 %, в отличие от увеличения данной величины на 4,8 % в ГК (рисунок 2). Полученные данные статистически недостоверны.

У больных с ХСН II ФК на фоне ПИКС на момент рандомизации в среднем регистрировалось $105,1 \pm 13,3$ желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в ОГ, $492 \pm 64,3$ в ГК ($p>0,05$).

До назначения таурина у 5 пациентов ОГ были зафиксированы эпизоды желудочковой аллоритмии, у 7 — парные ЖЭС, у 1 пациента зарегистрировано 4 эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ).

В начале исследования парная ЖЭС по данным СМ ЭКГ регистрировалась у 2 больных ГК, эпизоды желудочковой аллоритмии у 9 пациентов. Эпизодов ЖТ в ГК выявлено не было.

На фоне 3-месячной терапии таурином у пациентов ОГ отмечалось достоверное уменьшение количества ЖЭС на 88 % до $12,1 \pm 4,7$ ($p=0,042$) в сравнении с пациентами ГК (рисунок 3), у которых количество ЖЭС уменьшилось на 23,5 %, и составило $376,2 \pm 47,3$ ($p=0,64$).

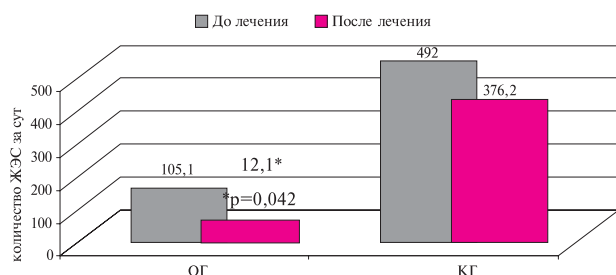


Рис. 3 Влияние таурина на количество ЖЭС у больных ПИКС и СН II ФК ХСН (NYHA).

После терапии парные ЖЭС регистрировались у 2 пациентов ОГ. Эпизодов желудочковой аллоритмии и ЖТ зарегистрировано не было.

В конце периода наблюдения отмечалось небольшое увеличение количества пациентов с парной ЖЭС и эпизодами желудочковой аллоритмии, получавших стандартную терапию, в частности: парная ЖЭС регистрировалась у 5 больных, эпизоды желудочковой аллоритмии у 11 пациентов. Эпизодов ЖТ не выявлено.

По данным холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ среднее количество наджелудочковых ЭС (НЖЭС) до лечения у пациентов ОГ и ГК составило $598,6 \pm 81,9$ и $516 \pm 84,2$ соответственно. Гр. были сопоставимы по данным значениям. У 7 пациентов ОГ и 9 пациентов ГК было выявлено наличие эпизодов наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

После окончания лечения было зафиксировано достоверное уменьшение количества НЖЭС на 58,6 % до $248,1 \pm 76$ ($p=0,04$) у пациентов, которым к стандартной терапии был добавлен таурин. В ГК также была выявлена тенденция к уменьшению количества НЖЭС на 8,2 %, что составило $474 \pm 77,9$ (рисунок 4), однако такое изменение не являлось достоверным.

На фоне терапии, количество пациентов с выявленной НЖТ уменьшилось до 3 в ОГ, до 7 в ГК.

Исходно, по данным СМ ЭКГ у пациентов с ХСН III ФК, обусловленной ПИКС, в среднем зарегистрировано $924 \pm 163,7$ ЖЭС у пациентов ОГ и $268 \pm 79,7$ ЖЭС у больных ГК ($p>0,05$).

У 9 пациентов ОГ и 6 пациентов ГК были зафиксированы эпизоды желудочковой аллоритмии, у 11 больных ОГ и 13 ГК — парные ЖЭС. У 2 пациентов в ОГ и 1 пациента в ГК до лечения зарегистрированы эпизоды ЖТ.

Добавление таурина к стандартной терапии ХСН и ИБС приводило к достоверному снижению количества ЖЭС на 70,5 % до $272,9 \pm 89,3$ через

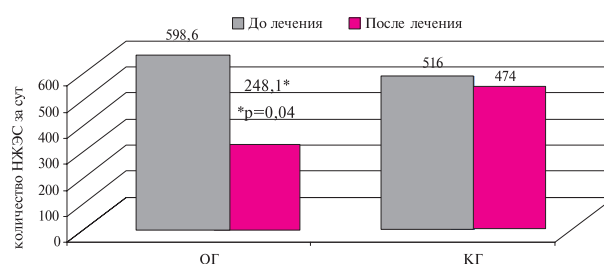


Рис. 4 Влияние таурина на количество НЖЭС у больных ПИКС и СН II ФК ХСН по NYHA.

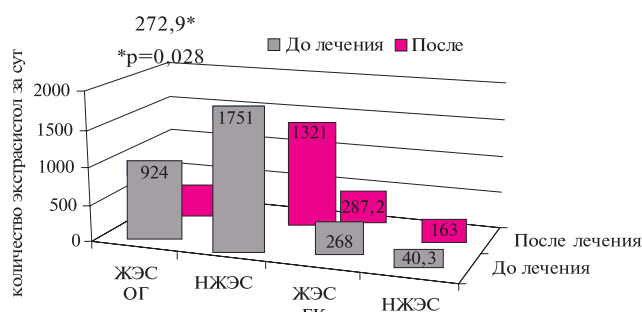


Рис. 5 Влияние таурина на динамику показателей нарушений сердечного ритма у больных ПИКС и СН III ФК ХСН по NYHA.

3 мес. наблюдения у пациентов ОГ ($p=0,028$) (рисунок 5).

В ГК был зафиксирован прирост количества ЖЭС на 7,2 % до $287,2 \pm 84,5$, однако данная динамика недостоверна ($p=0,66$).

Через 3 мес. наблюдения парные ЖЭ регистрировались у 5 пациентов ОГ, 9 пациентов ГК, эпизоды желудочковой аллоритмии у 3 пациентов ОГ, 3 пациентов ГК. Эпизоды ЖТ отсутствовали в обеих гр.

Среднее количество НЖЭС до лечения у пациентов ОГ и ГК составило $1751 \pm 576,3$ и $40,3 \pm 8,8$, соответственно. После курса лечения была зафиксирована тенденция к уменьшению количества этого показателя на 24,6 % до $1321 \pm 790,2$ в ОГ, к увеличению данного показателя на 33,7 %, что составило $163 \pm 35,1$ в ГК. Данные изменения были недостоверны.

На момент включения в исследование у 10 человек ОГ и 1 больного ГК было выявлено наличие эпизодов НЖТ.

В конце периода наблюдения отмечалось уменьшение количества пациентов с эпизодами НЖТ в ОГ до 4-х. В ГК зафиксировано увеличение количества пациентов с данными нарушениями ритма до 2 пациентов.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с имеющимися литературными данными о положительном влиянии таурина на динамику dQT, частоту НСР.

Показано, что dQT обусловлена в основном изменениями конечного отрезка интервала QT и отражает, таким образом, негомогенность процессов реполяризации [13-16]. Феномен dQT в настоящее время еще не получил окончательного и однозначного объяснения, однако, по данным многих исследований, увеличение dQT может служить маркером нестабильности электрофизиологических свойств миокарда и ассоциируется с повышенным риском возникновения опасных аритмий у больных с ХСН, перенесших ИМ [15,17-19].

По результатам проводимых ранее исследований получены данные, что при наличии клинически

значимой СН (II-IV ФК по Killip) у больных с ПИКС отмечалось существенное увеличение dQT по сравнению с больными без клинических проявлений СН [20,21].

В ряде исследований наблюдалась также зависимость dQT и от большинства эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей, характеризующих функцию ЛЖ. Так, пациенты с нормальной ФВ ЛЖ ($>55\%$) имели достоверно меньшие значения dQT, чем больные со сниженной сократительной функцией ЛЖ, а наличие аневризмы ЛЖ приводило к существенному и статистически значимому увеличению dQT [22]. Однако в других статьях отмечается отсутствие связи между dQT и ФВ ЛЖ у больных с ХСН [22-26].

В настоящей работе было установлено, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК NYHA на фоне ПИКС приводит к достоверному уменьшению dQT в сравнении с пациентами ГК и оказывает положительное воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК NYHA, получавших стандартную терапию.

Следует отметить, что на фоне приема таурина, в подгруппе пациентов с ХСН II ФК ст. уменьшение dQT было достоверно выше, чем в подгруппе пациентов с ХСН III ФК NYHA.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о выраженной негомогенности процессов реполяризации в миокарде у пациентов с более выраженной клинической картиной ХСН, что совпадает с данными литературы, и свидетельствуют о лучшем восстановлении dQT на фоне приема таурина, у больных с разной степенью выраженности ХСН.

В настоящее время изучено два патогенетических механизма аритмий при синдроме удлиненного интервала QT (СУQT). Первый механизм "внутрисердечных нарушений" реполяризации миокарда, а именно, повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Второй патофизиологический механизм — дисбаланс симпатической иннервации [17,18,20,22].

Известно, что ишемия и ХСН сопровождаются выбросом катехоламинов в кровь, что в свою очередь ведет к перегрузке ионами кальция и к последующей дегенерации сердечной мышцы [27]. Таурин способствует нормализации внутриклеточного содержания ионов калия и стабилизации мембранного потенциала (МП). Из данных, установленных ранее, известно, что таурин участвует в регуляции многих функций. На центральную нервную систему (ЦНС) он оказывает тормозящее влияние, иногда сильнее, чем гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Кроме того, он тормозит освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний адренергических волокон [10,12].

Известно, что в основе нарушений ритма сердца лежит нарушение образования импульса либо

нарушение его проведения. Электрическая активность необходима для работы сердца. Именно электрический импульс, пришедший к кардиомиоциту (КМЦ), запускает его сокращение, для чего необходимо повышение внутриклеточной концентрации кальция, а в ряде патологических ситуаций, таких как ишемия, могут возникнуть изменения процессов его метаболизма [27].

Нарушение метаболизма кальция рассматривается как один из ведущих механизмов ослабления сократительной функции сердца. Процессы возбуждения миокарда тесно связаны с его сокращением, а ионы кальция играют решающую роль в цикле систола-диастола [27].

Доказано, что наиболее интенсивно и многозначно таурин влияет на активность кальция, регулируя его внутриклеточное распределение, способствуя, при необходимости иммобилизации дополнительных количеств кальция в определенных участках мембраны, чем снижает порог возбудимости, т. к. ограничивает проницаемость мембран для натрия. По экспериментальным данным было установлено, что таурин устраняет экстрасистолы [28-30].

Таким образом, можно предположить, что увеличение содержания ионизированного кальция наблюдается при применении таурина, способствуя усилению инотропного ответа КМЦ [29,30]. В этой связи, способность таурина предотвращать потерю калия миокардом можно рассматривать как один из этапов лечения ХСН на фоне ИБС.

В печени из таурина образуются активные метаболиты: карбамилтаурин, фосфотауроциамин, изетионовую кислота [10,12,29]. Последняя, в свою очередь, может контролировать возбудимость клеточной мембраны посредством аккумуляции катионов, т. к. она является сильным анионом. Исходя из этого, механизм изменения электрической

активности сердечной мышцы под действием таурина можно представить следующим образом: проникая внутрь КМЦ, таурин превращается в изетионовую кислоту, которая, как анион, способствует удержанию внутриклеточных ионов калия, что ведет к стабилизации МП [29,30]. Стабилизация МП в свою очередь способствует нормализации ритма сердца.

К относительным ограничениям настоящего исследования можно отнести проведение его в одном центре, а также небольшую выборку пациентов. Несмотря на это, полученные результаты указывают на целесообразность дальнейшего изучения этой проблемы и необходимость проведения более масштабных исследований в этом направлении.

Выводы

Применение таурина у пациентов с ХСН II ФК NYHA, обусловленной ПИКС, приводит к достоверному уменьшению dQT, у пациентов с ХСН III ФК NYHA, обусловленной ПИКС, оказывает положительное воздействие на динамику этого показателя.

Применение таурина у больных с ХСН II ФК NYHA и ПИКС позволяет достоверно снизить количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма по данным СМ ЭКГ.

Добавление таурина пациентам с ХСН III ФК NYHA на фоне ПИКС позволяет достоверно снизить количество желудочковых нарушений ритма по данным СМ ЭКГ и положительно влияет на наджелудочковые нарушения ритма у данной группы пациентов.

Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных с ХСН II и III ФК NYHA после перенесенного ИМ с целью уменьшения НСР и предотвращения фатальных аритмий.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Ж Серд недостат 2010; 11(1): 57.
2. Лопатин Ю.М. Бисопролол и снижение риска внезапной смерти: еще один аргумент в пользу начала терапии больных с хронической сердечной недостаточностью β-адреноблокаторами. РМЖ 2007; 4: 305.
3. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения. Сердце 2005; 4, № 2(20): 60-71.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. Медицина 2003; 2: 16-24.
5. 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.
6. Дощин В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями. РМЖ 2001; 9(18): 736-42.
7. Бузиашвили Ю.И., Хананашвили Е.М., Сигаев И.Ю., Шуваев И.П. Прогностическая значимость динамики вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца до и после операции аортокоронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 47-54.
8. Люсов В.А. Применение ингибиторов АПФ при лечении хронической сердечной недостаточности. Фармацевт вест 2009, раздел кардиология.
9. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 2001; 9(15): 622-8.
10. Елизарова Е.П., Ходжакулиев Б.Г., Заволовская Л.И., Черногузова Е.В. Фармакокинетика таурина. Кардиология 1995; 4: 69-70.
11. Casey RG, Chen G, Joyce M, et al. Taurine reduces high glucose induced leukocyte-endothelial interactions via down-regulation of ICAM-1. J Anat 2002; 200(5): 525-526. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00047_9.x. Copyright © Anatomical Society of Great Britain and Ireland 2002
12. Елизарова Е.П., Копелевич В.М. О клинических эффектах препарата дибикор при сердечной недостаточности, гликозидной интоксикации и сахарном диабете типа 1,2 и о таурине. Методическое пособие по таурину 2004; 5-29.
13. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э., Шпектор А.В. Динамика дисперсии интервала Q-T при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. Кардиология 1998; 7: 43-6.

14. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала Q-T. Кардиология 1998; 5: 58-63.
15. Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Федосеева О.С. Корреляция степени поражения коронарного русла, дисперсии интервала QT и продолжительности ишемии миокарда у больных ИБС с эпизодами безболевой ишемии миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5; 6 (приложение): 396
16. Федулаев Ю.Н., Казанцев А.П., Щелкунова И.Г. и др. Дистанционная методика оценки результатов суточного мониторирования ЭКГ в выявлении преходящей ишемии миокарда. Организационные и прогностические аспекты. Мед вест МВД 2007; 3: 25-7.
17. Bogun F, Chan K, Harvey M, et al. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. Am J Cardiol 2001; 77: 256-9.
18. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indicator of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63: 342-4.
19. Gabrielli F, Balzotti L, Bandiera A. Q-T dispersion variability and myocardial viability in acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1997; 61: 61-7.
20. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. J Electrocardiol 2001; 34: 109-17.
21. De Bruyne M, Hoes A, Kors J, et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality and morbidity in the elderly. Eur Heart J 2002; 20: 278-84.
22. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet 2002; 343: 327-9.
23. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра). Москва 1999; 5-6.
24. Чиквашвили Д.И., Сокирка Г.М., Руда М.Я. Сравнительная прогностическая значимость комплекса клинико-инструментальных показателей у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты многофакторного анализа по данным 2-летнего проспективного наблюдения. Кардиология 1995; 9: 40-4.
25. Acute coronary syndromes. Ed. E. Topol. Raven Press 2001, p.560.
26. Ahnve S. QT prolongation in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2003; 6: Suppl D: 85-95.
27. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология – клинические лекции. Москва 2008; 319-30.
28. Read WO, Welty JD. Taurine as a regulation of cell potassium in the heart. In: Electrolytes and Cardiovascular Diseases. Ed. E.Bajusz. Basel: S.Korger 1965; 70-85.
29. Jacobsen JG, Smith LH. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. Physiol Rev 1968; 48:424-511.
30. Burgen ASU, Terroux KG. Taurine Role in Cardiology and Cardiac Arrhythmias. Circulation 1974; 34-5.

Состояние рта при сердечной недостаточности

Вашурин И.В.^{1*}, Вагнер В.Д.², Гуревич К.Г.³, Гуревич М.В.⁴

¹ФГУ ГНИЦ профилактической медицины; ²ФГУ ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;

³ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет; ⁴Городская поликлиника № 220 ДЗ г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь недостаточности кровообращения (НК) и состояния рта.

Материал и методы. Обследованы 57 человек в возрасте 50-81 года, средний возраст 63,6±8,2 с НК 0-II. Проводилось исследование стоматологического клинического статуса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Прогрессирование сердечной недостаточности (СН) приводит к увеличению числа зубов пораженных кариесом и удаленных зубов. Изменения в височно-нижнечелюстном суставе

наблюдаются в 8 раз чаще, а в жевательных мышцах – в 5 раз чаще при НК II, чем при НК 0.

Заключение. Сердечная недостаточность приводит к изменению состояния рта.

Ключевые слова: недостаточность кровообращения, ткани рта.

Поступила 04/02-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 69-72

Oral health and heart failure

Vashurin I.V.^{1*}, Wagner V.D.², Gurevich K.G.³, Gurevich M.V.⁴

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery; ³Moscow State Medico-Stomatological University; ⁴Moscow City Polyclinics No. 220. Moscow, Russia

Aim. To investigate the association between heart failure (HF) and oral health.

Material and methods. The study included 57 patients, aged 50-81 years (mean age 63.6±8.2 years), with Functional Class 0-II HF. Stomatological clinical status and functional status of circulatory system were assessed.

Results. HF progression was associated with increased number of carious teeth and missing teeth. In HF-II, the disorders of temporomandibular joint and masseter muscles were 8 and 5 times more

prevalent, respectively, than in HF-0.

Key words: Heart failure, oral tissues.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 69-72

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности в России и за рубежом [1,2]. Одним из наиболее распространенных заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся как самостоятельно, так и в качестве одного из проявлений или/осложнений других заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), например, ишемической болезни сердца (ИБС), клапанных пороков различной этиологии [3].

Прогрессирование СН сопряжено не только с увеличением частоты госпитализаций и повышением стоимости лечения пациентов, но и поражением периферических органов и тканей. Ткани рта не являются в этом плане исключением [4,5]. Основным проявлением ХСН является цианоз тканей рта, характеризующий нарушения венозного оттока [6]. С развитием СН связывают более высокие частоту распространения и быстрое прогрессирование кариеса по сравнению со здоровыми лицами [7]. Развитие ССЗ нередко приводит к дистрофическим явлениям в костной части пародонта [8]. Однако в литературе не описана связь недостаточ-

ности кровообращения (НК) с состоянием рта, что и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 57 человек в возрасте 50-81 года, средний возраст 63,6±8,2. Среди пациентов были 34 мужчины и 23 женщины.

Состояние ССС пациентов оценивали на основании результатов биохимического анализа крови: уровень общего холестерина (ОХС, моль/л), уровень триглицеридов (ТГ, моль/л) и данных инструментальных исследований:

- эхокардиография (ЭхоКГ): фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (%) для оценки сократительной функции ЛЖ; конечный диастолический размер (КДО) ЛЖ (см) для оценки наличия/отсутствия дилатации ЛЖ; размер левого предсердия (ЛП) из парастеральной позиции для оценки наличия/отсутствия дилатации ЛП; исключалось наличие клапанных пороков врожденного и ревматического происхождения;
- результаты суточного мониторирования (СМ) электрокардиографии (ЭКГ): наличие/отсутствие значимых наджелудочковых нарушений ритма – частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), парные, групповые НЖЭС и эпизоды наджелудоч-

ковой тахикардии (НЖТ); наличие/отсутствие значимых желудочковых нарушений ритма — частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), поли-топная, полиморфная ЖЭС, парные, групповые ЖЭС и эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ)); наличие/отсутствие диагностически значимой депрессии сегмента ST;

- коронароангиография (КАГ): наличие/отсутствие выраженного стенозирования коронарных артерий (КА) и их ветвей.

Также отслеживалось назначенное лечение. По наличию НК были выделены следующие группы (гр.) пациентов (таблица 1).

Оценку клинического стоматологического статуса начинали со сбора анамнеза. При визуальном осмотре оценивали конфигурацию лица пациентов, степень выраженности носогубных и подбородочных складок, высоту нижней половины лица. Определяли характер движений в височно-нижнечелюстных суставах и состояние жевательных мышц. Фиксировали окраску кожных покровов губ, слизистых оболочек рта. Измеряли высоту верхней и нижней губ. Изучали возможное обнажение зубов и альвеолярной части при разговоре и улыбке. Вычисляли коэффициент кариес-пломба-удален (КПУ) как сумму зубов, пораженных кариесом, имеющих пломбы или удаленных.

Количественные данные в гр. проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test), затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена (Leven), при подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировали с помощью параметрических методов статистики, а в обратном случае использовали их непараметрические аналоги. Для проверки статистических гипотез были использованы следующие непараметрические критерии — критерий χ^2 Пирсона (Pearson chi-square), точный критерий Фишера (Fisher exact p), критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков — критерий χ^2 и точный критерий Фишера [9].

Результаты и обсуждение

Все пациенты имели ИБС, причем у 6 (11 %) пациентов имелась стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 27 (47 %) пациентов — II ФК, у 23 (40 %) пациентов — III ФК и у одного пациента наблюдалась стенокардия напряжения покоя. Все пациенты страдали гипертонической болезнью (ГБ): больше половины пациентов (n=30, 53 %) имели ГБ III стадии (стд.), 24 (42 %) пациента — II стд., 3 (5 %) пациента — I стд.

По данным биохимического анализа крови, около половины пациентов (n=27, 47 %) имели повышенный уровень ОХС, 23 (40 %) пациента имели повышенный уровень ТГ. Среднее содержание ОХС составил $5,21 \pm 1,17$ ммоль/л, а ТГ — $1,95 \pm 0,44$ ммоль/л.

На основании результатов ЭхоКГ, у 35 % пациентов была выявлена сниженная сократительная функция (снижение ФВ ЛЖ), у 64 % пациентов —

дилатация ЛП и у 29 % пациентов — дилатация ЛЖ. По данным СМ ЭКГ у 31 % пациентов наблюдались значимые наджелудочковые нарушения ритма, у 11 % пациентов были значимые желудочковые нарушения ритма, у 22 % пациентов выявлена диагностически значимая депрессия сегмента ST.

КАГ показала у большинства пациентов (81 %) выраженное стенозирование одной или нескольких КА. Большинство пациентов принимали тромболитики (n=26, 81 %) и β -адреноблокаторы (β -АБ) (n=50, 88 %), треть пациентов принимали блокаторы кальциевых каналов (АК) (n=17, 30 %) и 5 (9 %) пациентов принимали сердечные гликозиды (Сг).

При внешнем стоматологическом осмотре у большинства пациентов конфигурация лица была не изменена (n=26, 81 %), у 6 (19 %) пациентов изменена. Высота нижнего отдела лица была снижена у 30 (53 %) пациентов, увеличена у 7 (12 %) пациентов и была в норме у 20 (35 %), причем при снижении высоты наблюдались следующие признаки: западение губ (n=7), западение щек (n=14), опущение углов рта (n=19). У чуть более половины обследуемых подбородок выступал (n=31, 54 %), у остальных находился в прямом положении (n=26, 46 %). Открывание рта практически у всех пациентов было незатрудненным (n=56, 98 %), за исключением 1 пациента. Характер движения нижней челюсти был плавным у большинства пациентов (n=35, 61 %), у 16 (28 %) пациентов — рывкообразным и у 6 (11 %) пациентов — ступенчатым.

При осмотре рта у пациентов было выявлено, что у чуть более половины обследованных глубина преддверия рта была нормальной (n=29, 52 %), у 25 (45 %) пациентов — мелкой, у 2 (3 %) пациентов — глубокой. Примерно одинаковое число пациентов имели высокий и средний уровень прикрепления уздечки губы на верхней и нижней челюсти. Как правило, пациенты имели средний уровень прикрепления щечных тяжей на обеих челюстях.

При осмотре слизистых оболочек гиперемия была выявлена достаточно редко: по 1 (2 %) пациенту — губ, твердого неба, языка, миндалин; по 3 (6 %) пациентам — щек и десен, чуть чаще выявлялась гиперемия переходной складки: (n=9, 17 %). Также не очень часто наблюдалась кровоточивость: только десен у 6 (11 %) пациентов, а вот синюшность слизистых была выявлена у 24 (45 %) пациентов, правда только десен.

Наличие клиновидных дефектов было выявлено у 38 (67 %) пациентов, причем у 12 (21 %) пациентов они были с гиперестезией. У 22 (39 %) пациентов была выявлена переходная стираемость зубов, у 9 (16 %) — патологическая, причем из них: у 3 — I степени (ст.), у 5 — II ст., у 1 — III ст.). У всех пациентов был выявлен патологический прикус.

При обследовании твердого неба были выявлены следующие типы: глубокий у 8 (14 %) пациентов, куполообразный у 29 (51 %) пациентов, плоский у 20

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов по стадии НК

Гр.	Пол		Средний возраст, лет
	м	ж	
НК 0 (n=30)	18	12	62,7
НК I (n=14)	6	8	64,4
НК II (n=13)	10	3	64,8

Таблица 2

Распространение (%) изменений в жевательном аппарате в зависимости от стадии НК

Наличие изменений	Всего в исследованной группе	НК		
		НК 0	НК I	НК II
В височно-нижнечелюстном суставе	15	3,5	14*	27,5**
В жевательных мышцах	8	3	7	14*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ отличия от гр. с НК 0.

Таблица 3

Распространение (%) синюшной окраски кожных покровов и красной каймы губ в зависимости от стадии НК

Наличие изменений	Всего в исследованной гр.	НК		
		НК 0	НК I	НК II
Кожные покровы	5	3	5	7
Красная кайма губ	16	10	13	25*

Примечание: * $p < 0,05$ отличия от гр. с НК 0.

Таблица 4

Распространение (%) обнажения зубов и альвеолярной части в зависимости от стадии НК

Обнажение			Всего в исследованной гр.	НК		
				НК 0	НК I	НК II
Зубов	При разговоре		37	22	35	54*
	При улыбке		61	31	58	94*
Альвеолярной части	При разговоре		22	14	25	27
	При улыбке		78	56	77	98*

Примечание: * $p < 0,05$ отличия от гр. с НК 0.

(35 %) пациентов. При исследовании локализации торуса (по К.Л. Хайту) было выявлено: у большинства пациентов (n=35, 61 %) был центральный тип, у 20 (35 %) пациентов был задний тип и только у 2 (4 %) пациентов наблюдался тотальный тип. Рельеф гребня L. mylohyoidea был следующим: выраженный закругленный у 26 (48 %) пациентов, подострый у 24 (45 %) пациентов и острый у 4 (7 %) пациентов. В основном наблюдались одиночные экзостозы (n=33, 58 %) и множественные (n=23, 40 %), и только у 1 (2 %) пациента – симметричные.

При исследовании формы вестибулярного ската обнаружены: отлогая форма у 23 (40 %) пациентов, отвесная у 21 (37 %) пациента и с навесами у 13 (23 %) пациентов. При осмотре слизистой оболочки по Суппли были выявлены следующие типы: нормальная – у 23 (40 %) пациентов, атрофическая – у 25 (44 %) пациентов, болтающийся гребень – у 8 (14 %) пациентов и только у 1 пациента – гипертрофическая.

Было показано, что прогрессирование НК приводит к ухудшению ряда показателей, характеризующих состояние рта. Пациенты с НК II характери-

зовались более высокой частотой изменений жевательного аппарата, чем пациенты с НК 0. Изменения в височно-нижнечелюстном суставе встречались в 8 раз чаще, а в жевательных мышцах – в 5 раз чаще при НК II, чем при НК 0 (таблица 2).

Пациенты с НК II практически в 2 раза чаще, чем пациенты с НК 0, имели синюшную окраску кожных покровов и красной каймы губ, что может являться проявлением акроцианоза при прогрессировании НК (таблица 3).

У пациентов с НК II в 2-3 раза чаще, чем у пациентов с НК 0, встречалось обнажение зубов и альвеолярной части при разговоре и улыбке (таблица 4). Возможно, это связано с развитием деструктивных процессов в тканях пародонта при прогрессировании СН.

Прогрессирование НК характеризуется возрастанием КПУ, в первую очередь за счет увеличения числа зубов пораженных кариесом и числа удаленных зубов. У пациентов с НК II кариес имел место в 2 раза чаще, чем при НК 0, а КПУ в 1,5 раза выше у лиц третьей гр. по сравнению со второй (таблица 5).

Зубная формула пациентов в зависимости от стадии НК

Наличие изменений	Всего в исследованной гр.	НК		
		НК 0	НК I	НК II
Кариес (К)	4,59	3,09	4,18	6,5*
Пломба (П)	0,93	0,82	0,95	1,02
Удален (У)	17,73	15	15,69	22,5*#
КПУ (К+П+У)	23,25	18,91	20,82	30,02*

Примечание: * $p < 0,05$ отличия от гр. с НК 0, # $p < 0,05$ отличия от гр. с НК I.

Между тем, не удалось связать стадию НК с типом и видом дефекта зубных рядов, замещением дефектов зубных рядов, типом и формой альвеолярного гребня, степенью выраженности носогубных и подбородочных складок, высотой нижней и верхней губ, уровнями прикрепления щечных тяжей, уздечки языка и губы. Скорее всего, это связано с малым объемом выборки и в дальнейшем, при проведении более детальных исследований, удастся установить подобные взаимосвязи.

Заключение

Таким образом, было доказано, что прогрессирование НК приводит к ухудшению ряда пока-

зателей, характеризующих состояние рта. Изменения в височно-нижнечелюстном суставе наблюдаются в 8 раз чаще, а в жевательных мышцах — в 5 раз чаще при НК II, чем при НК 0. У пациентов с НК II в 2-3 раза чаще, чем у пациентов с НК 0, встречается обнажение зубов и альвеолярной части при разговоре и улыбке. У пациентов с НК II кариес встречается в 2 раза чаще, чем при НК 0, а КПУ в 1,5 раза выше у лиц III гр. по сравнению со II гр. Возрастание КПУ связано как с ростом числа пораженных кариесом зубов, так и с увеличением числа удаленных зубов.

Литература

1. Cheng JW, Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7(5): 233-49.
2. Hodges P. Heart failure: epidemiologic update. Crit Care Nurs Q 2009; 32(1): 24-32.
3. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010; 85(2): 180-95.
4. Барер Г.М. (ред.) Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: ГЭОТАР-медиа 2010; Т. 3: 256 с.
5. Анисимова И.В., Недосенко В.Б., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. М.: Медицина 2008; 194 с.
6. Иванова Е.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Феникс 2007; 271 с.
7. Warburton G, Caccamese JF Jr. Valvular heart disease and heart failure: dental management considerations. Dent Clin North Am 2006; 50(4): 493-512.
8. Bavitz JB. Dental management of patients with hypertension. Dent Clin North Am 2006; 50(4): 547-62.
9. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: "Гэотар Медицина" 2000; 160 с.

Влияние транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на течение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка, по данным радиоизотопной 4D-томоventрикулографии

Шашкова Н.В.*, Терещенко С.Н., Самойленко Л.Е., Сатлыкова Д.Ф., Герасимов А.М.
Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК Минздравсоцразвития".
Москва, Россия

Цель. Изучить влияние транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием на гемодинамические параметры левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии и на клиническое течение заболевания в отдаленном периоде после вмешательства.

Материал и методы. 20 больным ХСН ишемической этиологии II–III ФК (NYHA) до и через 6, 12 мес. после ТБКА была выполнена радиоизотопная 4D томоventрикулография (4D-РТВГ) с целью оценки параметров гемодинамики сердца. В зависимости от фракции выброса (ФВ) пациенты были разделены на 2 группы (гр.): I гр. (n=10) – мужчины с ФВ < 45%, ХСН II–III ФК по NYHA, среднего возраста 57,2 (2,7) лет. Длительность ХСН составила 3,1 (0,6). II гр. (n=10) – 5 мужчин/5 женщин с ФВ > 45%, ХСН II ФК по NYHA, среднего возраста 62,6 (2,7) лет. Длительность ХСН – 2 (0,4).

Результаты. В I гр. через год после ТБКА наблюдалось достоверное увеличение УО, ФВ ЛЖ и ПЖ; улучшение МСИ, МСН и Вмн ЛЖ, Ссн/3 ЛЖ и ПЖ (p<0,05). Уменьшение КДО и КСО ЛЖ, КСО ПЖ при некотором увеличении КДО ПЖ, а также улучшение МСИ, МСН

и Вмн ПЖ были статистически не достоверными (p>0,05). Во II гр. увеличение УО и ФВ ЛЖ; улучшение Ссн/3 и Вмн ПЖ было достоверным (p<0,05). Увеличение УО, ФВ, КДО и КСО ПЖ при отсутствии существенной динамики КДО и КСО ЛЖ; а также улучшение МСИ, МСН ЛЖ и ПЖ, Ссн/3 и Вмн ЛЖ были не достоверными (p>0,05). Изменения гемодинамических параметров сердца сопровождались улучшением качества жизни (КЖ), уменьшением ФК ХСН и ФК стенокардии.

Заключение. ТБКА со стентированием способствует повышению ФВ и УО, улучшению систоло-диастолической функции обоих желудочков, что сопровождается улучшением КЖ больных, повышением толерантности к физическим нагрузкам и сопровождается снижением ФК ХСН и ФК стенокардии.

Ключевые слова: ТБКА со стентированием, радионуклидная 4D томоventрикулография, ХСН, систолическая и диастолическая дисфункция.

Поступила 01/11–2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 73-78

Effects of transluminal balloon angioplasty and stenting on the clinical course of ischemic chronic heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: radionuclide 4D tomoventriculography data

Shashkova N.V.*, Tereshchenko S.N., Samoylenko L.E., Satlykova D.F., Gerasimov A.M.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of transluminal balloon angioplasty (TLBAP) and stenting on right and left ventricular (RV, LV) hemodynamics, as well as on long-term clinical prognosis, in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In 20 patients with ischemic CHF, Functional Class (FC) II–III (NYHA), radionuclide 4D tomoventriculography (4D-RTVG) was performed at baseline and 6 and 12 months after TLBAP, in order to assess cardiac hemodynamics. Based on ejection fraction (EF) values, all participants were divided into two groups. Group I (n=10; mean age 57,2 (2,7) years) included men with EF < 45%, FC II–III CHF, and mean CHF duration of 3,1 (0,6) years. Group II (n=10; mean age 62,6 (2,7) years) included 5 men and 5 women with EF > 45%, FC II CHF, and CHF duration of 2 (0,4) years.

Results. Twelve months after TLBAP, Group I demonstrated a significant increase in stroke volume (SV), LV EF, and RV EF, as well as an improvement in LV maximum ejection velocity (MEV), maximum filling velocity (MFV), and maximum filling time (MFT), as well as in LV and RV one-third filling fraction (1/3 FF) (p<0,05). A decrease in LV end-

diastolic volume (EDV), LV end-systolic volume (ESV), and RV ESV, some increase in RV EDV, and an improvement in RV MEV, MFV, and MFT were non-significant (p>0,05). In Group II, an increase in LV SV and LV EF, as well as an improvement in RV 1/3FF and MFT, was statistically significant (p<0,05). At the same time, an increase in RV SV, EF, EDV, and ESV, as well as an improvement in LV and RV MEV and MFV, LV 1/3FF and LV MFT, without any substantial changes in LV EDV and ESV, lacked statistical significance (p>0,05). Cardiac hemodynamic changes were associated with improved quality of life (QoL) and reduced CHF FC and angina FC.

Conclusion. TLBAP and stenting facilitated an increase in EF and SV, an improvement in LV and RV systolic and diastolic function, an improvement in QoL and exercise capacity, and a reduction in CHF FC and angina FC.

Key words: Transluminal balloon angioplasty and stenting, radionuclide 4D tomoventriculography, chronic heart failure, systolic and diastolic dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 73-78

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: aquamarin@yandex.ru

Тел.: (495) 414–61–46

[Шашкова Н.В. (*контактное лицо) – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Терещенко С.Н. – руководитель отдела, Самойленко Л.Е. – в.н.с. отдела, Сатлыкова Д.Ф. – лаборант-исследователь, Герасимов А.М. – аспирант научно-диспансерного отдела].

В настоящее время медикаментозное лечение имеет большие успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН): QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial), Gard&Yusuf, CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), ATMA, V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III), CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy) и направлено, прежде всего, на стабилизацию и/или предотвращение процессов ремоделирования, происходящих в сердце, при этой патологии. Однако, несмотря на достижения в консервативном лечении, сохраняется рост числа больных с ХСН ишемической этиологии.

Известно, что основной причиной развития и прогрессирования заболевания у пациентов СН ишемической этиологии является поражение коронарных артерий (КА), что требует воздействия не только на процессы ремоделирования сердца, но и эффективного восстановления перфузии и сократительной функции миокарда [1,2]. Адекватная реваскуляризация сердца способствует улучшению перфузии и сократительной функции миокарда, уменьшению объемов левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) и, как следствие, урежению либо исчезновению приступов стенокардии, уменьшению клинических проявлений СН [3–5].

Одним из подходов восстановления магистрального коронарного кровотока является транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) со стентированием. В отечественной и зарубежной литературе накоплен большой опыт о пользе применения эндоваскулярного лечения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), неосложненной СН. Достаточно глубоко изучены эффекты этого метода лечения на клиническое течение, ближайший и отдаленный прогнозы заболевания, показатели гемодинамики. В то же время работ, посвященных влиянию ТБКА со стентированием на показатели систолической и диастолической функций сердца у больных с ХСН ишемической этиологии явно недостаточно.

Целью этого исследования явилось изучение влияния ТБКА со стентированием на систолическую и диастолическую функции миокарда ЛЖ и ПЖ сердца у больных с ХСН ишемической этиологии с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, а так же на клиническое течение заболевания в отдаленном периоде после вмешательства.

Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов с ХСН II–III функциональных классов (ФК) по NYHA ишемической этиологии, находившихся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ “РКНПК Минздравсоцразвития”. Среди обследованных были 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых — 59,9 (1,9) лет, продолжительность заболевания ХСН — 2,5 (0,4) лет. 17 больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), у 8 — передний, у 7 — нижний, у 2 — передний и нижний. 4 ранее подвергались процедуре ТБКА, 2 — аортокоронарному шун-

тированию (АКШ). Все пациенты для участия в исследовании подписывали информированное согласие.

Критерии включения. В исследование включали больных в возрасте < 80 лет, с наличием ХСН II–III ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) на фоне хронической ИБС с нормальной (ФВ ЛЖ > 45%) и сниженной (ФВ ЛЖ < 45%) сократительной функций миокарда, по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), с различной степенью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), по данным коронароангиографии (КАГ), подлежащего реваскуляризации и с успешно выполненной ТБКА.

Критерии исключения: ИМ за < 6 мес. до процедуры ТБКА; нестабильная стенокардия, постоянная форма мерцательной аритмии, ХСН на фоне первичных заболеваний миокарда либо иной неишемической этиологии; печеночная, почечная, легочная недостаточность; алкогольная зависимость, психические расстройства, непереносимость йодсодержащих препаратов, ожирение 3 степени, лучевая болезнь, заболевания крови, онкологические заболевания, требующие проведения химио- и лучевой терапии, сопряженной с областью сердца, могущих вызывать кардиотоксические эффекты.

Всем пациентам назначали стандартную лекарственную терапию согласно Российским и международным рекомендациям по лечению ИБС и ХСН [6–9]. Эффект ТБКА на клиническое течение заболевания и гемодинамические параметры сердца у больных оценивали через 6 и 12 мес. после вмешательства отдельно у больных с сохранной и сниженной ФВ.

Изменения клинического состояния до и после ТБКА тестировали с помощью ШОКС (шкала оценки клинического состояния) в модификации В. Ю. Мареева, теста шестиминутной ходьбы (т6 мх) и Миннесотского опросника качества жизни (КЖ) (MLHFQ).

Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Для оценки показателей гемодинамики ЛЖ и ПЖ применяли 4D-РТВГ, которая позволяет получить количественные показатели, характеризующие общую сократимость, систолическую и диастолическую функции ЛЖ и ПЖ. В основе метода лежит метка пула крови (эритроцитов) недиффундирующим радионуклидным препаратом, который, находясь в полостях сердца, отражает движение крови в различные фазы сердечного цикла (кривая активность/время). Регистрация изображения пула крови в томографическом режиме, синхронизированном с ЭКГ, дает возможность получить информацию о ФВ, объемных, скоростных и временных показателях функции ЛЖ и, что особенно важно, ПЖ. 4D-РТВГ выполняли в отделе радионуклидных методов исследования сердечно-сосудистой системы (руководитель проф. В. Б. Сергиенко) по общепринятой методике. Метку крови осуществляли методом последовательного внутривенного (в/в) введения первоначально 5 мл нерадиоактивного раствора пиррофотеха, содержащего 0,084 мг олова, распределяющегося в эритроцитах, и спустя 20 мин 740 МБк радиоактивного технеция элюата, соединяющегося с пиррофотехом (метка эритроцитов *in vivo*). Изображения сердца регистрировали на 2-детекторной гамма-камере в положении больного “лежа на спине” с вращением детекторов, расположенных под углом 90° по отношению друг к другу, вокруг тела пациента на 180°. Запись исследования осуществляли в томографическом режиме, при этом регистрировали 32 проекции по 16 проекций каждым детектором. При реги-

страции одной проекции записывали 40 нормальных сердечных циклов, каждый из которых разбивался на 8 кадров. Обработку изображений осуществляли с применением программ AutoSPECT+ для формирования косых срезов и QGS с целью количественной оценки параметров гемодинамики сердца: ФВ (%), конечно-диастолический объем (КДО) (мл), конечно-систолический объем (КСО) (мл), ударный объем (УО) (мл), максимальной скорости изгнания (МСИ) и наполнения (МСН) (КДО/с), средней скорости наполнения за 1/3 диастолы (ССн/3) (КДО/с) и времени максимума наполнения (Вмн) (мс) ЛЖ и ПЖ сердца.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel 7,0 и STATISTICA 6,0. Качественные и количественные данные анализировались методами непараметрической статистики, где для сопоставления выборок использовался знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Исследуемые параметры представлены в виде Ме и интерквартильного интервала (LQ; UQ). За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты были проанализированы в зависимости от исходных показателей сократительной функции миокарда у больных с сохраненной ФВ $> 45\%$ – I гр. и сниженной ФВ $< 45\%$ – II гр.

При анализе данных, полученных в I гр. больных отмечалось улучшение клинического состояния, оцененное с помощью ШОКС, согласно которой снизилось количество баллов с 3,5 (3,0;4,0) до 2,0 (2,0;3,0) ($p < 0,05$) через 6 мес. и до 2,0 (1,0;2,0) ($p < 0,05$) через 12 мес. наблюдения. Улучшилось КЖ, которое оценивалось с помощью MLHFQ. По данным MLHFQ отмечалось снижение количества баллов с 46 (41;67) до 42 (29;55) ($p < 0,05$) через 6 мес. и до 35 (30;40) ($p < 0,05$) через 12 мес. наблюдения. Повысилась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), подтверждением чему служило увеличение пройденного расстояния (м) с 380,5 (350;387) до 412,5 (390;427) ($p > 0,05$) через 6 мес. и до 427,2 (406;430) ($p < 0,05$) к 12 мес. наблюдения, по данным т6 мх. Уменьшился ФК стенокардии с 2,5 (2,0;3,0) до 1 (1,0;2,0) ($p < 0,05$) через 6 мес. с последующей стабилизацией до конца периода наблюдения и ФК ХСН (NYHA) с 2 (2,0;2,0) до 1 (1,0;2,0) ($p < 0,05$) через 6 мес. и до 1,0 (1,0;1,0) ($p < 0,05$) к концу года наблюдения. Следует отметить, что у 4 из 10 пациентов прослеживалась отрицательная динамика: сохранялась клиника стенокардии, наступала декомпенсация, не наблюдалось повышения ФВ, УО и нормализации показателей отражающих систолическую и диастолическую дисфункции миокарда.

Анализ исходных показателей гемодинамики по результатам 4D-РТВГ показал, что у пациентов I гр. до процедуры ТБА КДО и КСО ЛЖ и ПЖ были выше нормы, при этом превалировало увеличение объемов ЛЖ, по сравнению с ПЖ.

После ТБА в течение всего периода наблюдения наблюдалось уменьшение КДО ЛЖ с 191 (161;210) до 177,5 (138;277) и КСО ЛЖ с 128 (96;162) до 102

(72;172) ($p > 0,05$) к 12 мес. наблюдения; КСО ПЖ уменьшилось с 53 (39;58) до 43 (40;52) ($p > 0,05$) при некотором увеличении КДО ПЖ со 101 (83;131) до 106,5 (98;142) ($p > 0,05$) через 12 мес. наблюдения.

Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение УО ЛЖ с 63 (49;66) до 73,5 (48;76) и ФВ ЛЖ с 31 (25;43) до 35,5 (25;46) через 6 мес., через 12 мес. наблюдения УО ЛЖ до 71,5 (57;78) и ФВ ЛЖ до 39,5 (37;44). К 12 мес. отмечалось значимое увеличение УО и ФВ ПЖ с 45 (32;79) до 66 (52;82) и с 45 (40;61) до 59 (51;66), соответственно ($p < 0,05$). Положительная динамика прослеживалась в виде улучшения показателей, отражающих систолическую (МСИ) и диастолическую (МСН (КДО/с), ССн/3 (КДО/с), Вмн ЛЖ и ПЖ).

К 6 мес. отмечалось улучшение показателя МСИ ЛЖ с 1,6 (0,92;1,7) до 1,8 (1,2;2,2) и нормализация его к концу года наблюдения (2,0 (1,8;2,3) ($p < 0,05$)). МСИ ПЖ исходно была нормальной 2,4 (2,1;2,7) и сохранялась таковой в течение всего периода наблюдения.

Нормализация МСН ЛЖ от исходного значения 1,3 (0,6;1,6) наблюдалась к 6 мес. и достигала достоверных изменений к концу года 1,5 (0,7;1,9) и 1,5 (1,2;2,2), соответственно ($p < 0,05$). МСН ПЖ исходно была в пределах нормальных значений 2,1 (1,7;2,5) и сохранялась нормальной в течение всего периода наблюдения ($p > 0,05$).

ССн/3 ЛЖ и ПЖ исходно была нарушена и составляла 0,8 (0,4;1,0) и 1,3 (0,8;1,6), соответственно. Через 6 мес. отмечалось улучшение ССн/3 ЛЖ, достоверное к концу года наблюдения 1,2 (0,9;1,5) ($p < 0,05$). Нормализация ССн/3 ПЖ 1,6 (1,1;1,9) наблюдалась через 6 мес. ($p < 0,05$) и сохранялась до конца периода наблюдения. Вмн ЛЖ и ПЖ желудочков исходно было нарушено и составило 186,5 (141;222) и 209 (139;407), соответственно. Через 12 мес. наблюдалась нормализация Вмн ЛЖ со снижением показателя до 130 (111;220) ($p < 0,05$), несмотря на то, что через 6 мес. отмечалось существенное его увеличение 271,5 (158;509) ($p > 0,05$). Вмн ПЖ через 6 мес. несколько уменьшалось 154,5 (116;557), и к концу года достигло нормальных значений 120,5 (103;143) ($p > 0,05$).

Во II гр. также прослеживалась положительная динамика в виде улучшения показателей отражающих клинико-функциональное состояние пациентов. У большинства из них через 6 мес. отмечалось уменьшение ФК стенокардии с 2,0 (2,0;3,0) до 1,0 (1,0;1,0) ($p < 0,05$). К концу года наблюдения ФК стенокардии оставался, в целом по гр., на уровне 1,0 (1,0;2,0) ФК. К 6 мес. наблюдения прослеживалось снижение ФК ХСН с 2 (2,0;2,0) до 1,5 (1,0;2,0) ($p < 0,05$) и к 12 мес. ФК ХСН, в целом по гр., регистрировался на уровне 1,0 (1,0;1,0) ФК ($p < 0,05$). Повысилась толерантность к нагрузкам, что подтверждалось увеличением пройденного расстояния, по результатам т6 мх (м) с исходных 389 (380;400) до 423 (410;455) через полгода ($p < 0,05$) и до 441 (427;458) через год наблюдения ($p < 0,05$). Большинство пациентов отметили повышение КЖ, документированное результатами опросников ШОКС

и MLHFQ. По данным ШОКС наблюдалось снижение количества баллов с 3,0 (3,0;3,0) до 2,0 (1,0;2,0) через полгода и год наблюдения ($p<0,05$), по данным MLHFQ с 37,5 (26;61) до 28 (18;52) через полгода ($p<0,05$) и через год наблюдения до 29 (14;49) ($p>0,05$). Несмотря на полученные в целом по гр. положительные результаты, следует отметить, что у 3 пациентов II гр. не отмечалось существенного улучшения ни со стороны клинического течения заболевания, ни со стороны показателей гемодинамики.

При анализе показателей гемодинамики до процедуры ТБКА значения КДО и КСО ЛЖ приближались к верхней границе нормы (ВГН), объемные показатели ПЖ (КДО 109,5 (87;116) и КСО 53,5 (38;60)) превалировали над показателями ЛЖ (КДО 90 (74;117) и КСО 34 (21;62)). При динамическом наблюдении через 6 и 12 мес. после эндоваскулярного вмешательства объемные параметры ЛЖ практически не изменились. Отмечалось увеличение КДО ПЖ до 118 (104;131) и КСО ПЖ до 57,5 (37;70) через 12 мес. наблюдения ($p>0,05$). После процедуры ТБКА через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное ($p<0,05$) увеличение УО с 55,5 (46;58) до 59,5 (50;69), которое сохранялось в течение года, и ФВ ЛЖ с 59 (49;64) до 62,5 (51;69) через 6 мес. и до 64,5 (59;69) через 12 мес. наблюдения. Что касается ПЖ сердца, отмеченное увеличение УО с 53,5 (47;64) до 56,5 (51;66) через 6 мес. и до 62 (51;81) через 12 мес. наблюдения, прирост ФВ с 48,5 (47;53) до 50,5 (43;62) через 6 мес. и до 57 (46;64) через 1 год наблюдения были не достоверными ($p>0,05$).

Исходно показатели систолической функции ЛЖ и ПЖ были в пределах нормальных значений (2,7 (2,2;3,2) и 2,2 (1,8;2,9)) и сохранялись нормальными в течение всего периода наблюдения ($p>0,05$). Показатели, отражающие диастолическую функцию сердца, были изменены. МСН обоих желудочков исходно была нарушена. Через 6 мес. происходила нормализация этого показателя ЛЖ с 1,8 (1,7;2,0) до 2,1 (1,8;2,6) и до конца периода наблюдения МСН не претерпевала существенных изменений ($p>0,05$). МСН ПЖ нормализовалась через 12 мес. с 1,6 (0,9;2,7) до 2,2 (1,9;2,8) ($p>0,05$). Ссн/3 обоих желудочков сердца исходно была нарушена. Нормализация этого показателя ЛЖ отмечалась только к концу года наблюдения с 1,4 (1,2;1,8) до 1,6 (1,3;1,8) ($p>0,05$), ПЖ с 1,1 (0,6;1,6) до 1,7 (1,4;2,1) ($p<0,05$). Вмн ЛЖ исходно составляло 143,5 (125;152) и оставалось нормальным к концу года наблюдения. Вмн ПЖ исходно составляло 169 (128;384), к 6 мес. наблюдения отмечалось его некоторое снижение, и к концу года отмечалась нормализация этого показателя 120,5 (107;138) ($p<0,05$). Примером служат результаты исследования пациентки А., 53 лет (смотри-те рис. 1 на вклейке).

Таким образом, из результатов настоящего исследования следует, что успешно выполненная ТБКА, по данным КАГ, способствует улучшению сократительной функции миокарда ЛЖ и ПЖ сердца.

Обсуждение

Замедление прогрессирования заболевания и улучшение прогноза больных с ХСН в ряде случаев удается добиться с помощью лекарственных препаратов различного механизма действия, в т.ч. влияющих на нейрогуморальные факторы, процессы ремоделирования сердца, апоптоза и некроза миокарда. Большое количество больных с ХСН представлено пациентами с СН ишемической этиологии, у которых одной из основных причин развития и прогрессирования СН является атеросклеротическое поражение КА. Поэтому у данной категории больных помимо медикаментозной терапии, воздействующей на выше перечисленные факторы, крайне важными являются восстановление магистрального кровотока и улучшение перфузии, и, следовательно, функции миокарда, которое достигается методами хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации.

Какие параметры, отражающие сократительную функцию левого и правого желудочков сердца, меняются в первую очередь после реваскуляризации миокарда, зависит ли характер изменений внутрисердечной гемодинамики от полноты реваскуляризации, от объема поврежденного миокарда, наличия тяжелых сопутствующих заболеваний? Для того чтобы ответить на поставленные вопросы был проведен анализ эффекта ТБКА на показатели систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ, показатели внутрисердечной гемодинамики отдельно у больных с сохранной (ФВ $>45\%$) и сниженной ФВ (ФВ $<45\%$). В литературе работ, посвященных этому вопросу, крайне недостаточно [10,11].

В исследование включали больных, у которых при клиническом обследовании определялись признаки СН по одному или по обоим кругам кровообращения на момент поступления. Исходно гр. обследованных больных с ХСН с сохранной и сниженной ФВ различались по полу, в I гр. были все мужчины, во II — мужчины и женщины. Пациенты I гр. были моложе, по сравнению с пациентами II гр., отличались более длительным анамнезом ИБС и СН и более высоким ФК стенокардии и СН. У большинства больных I гр. выявлялись очагово-рубцовые изменения миокарда трансмурального характера, которые сопровождались значительным снижением ФВ, выраженным нарушением локальной сократимости и формированием у 5 из них постинфарктной аневризмы ЛЖ (ПАЛЖ). Для пациентов I гр. характерным было увеличение КДО и КСО ЛЖ, снижение УО и ФВ, по данным РТВГ.

У большинства больных II гр., по данным КАГ, имело место многососудистое поражение КА и очагово-рубцовые изменения миокарда нетрансмурального характера. В этой гр. у большинства больных сократительная способность миокарда была нормальной или незначительно снижена, объемные показатели (КДО и КСО) обоих желудочков были в пределах нормальных значений или на ВГН. Обращало внимание превалирование объемных показателей ПЖ над показателями ЛЖ, что совпадает с данными литературы, касающимися

Таблица 1

Характеристика групп обследованных больных		ФВ<45% (n=10)	ФВ>45% (n=10)	p
Пол (м/ж) (n)		10	5/5	0,05
Возраст (лет)		57,2	62,6	нд
Длительность ХСН/ИБС (лет)		3,1/7,8	2/5,8	нд
ФК ХСН по NYHA II/III		9/1	10/0	нд
ФК стенокардии II/III		5/5	6/4	нд
ИМ (передний/нижний), постинфарктная аневризма ЛЖ		6/3/5	4/5/0	нд/0,05*
ФР	Курение	8	5	нд
	ГБ	8	6	нд
	СД	2	2	нд
КАГ: число измененных КА	1	3	0	
	2	1	3	
	3	6	7	нд
	Окклюзии	6	6	нд
	В среднем	2,7	3,1	нд
Реваскуляризация (полная/неполная)		4/6	6/4	нд

Примечание: ФР – факторы риска, нд – недостоверно, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет.

ся определения объемных показателей камер сердца в норме и патологии в различных возрастных гр. По данным литературы [12], объем полости ПЖ в стадии диастолы составляет 150–240 см³, а ЛЖ – 140–210 см³, при этом > 44–60 лет происходит увеличение объемов обоих желудочков на 10–15 см³ и на 5–10 см³, соответственно (Н.И. Елкин 1971). По данным [13] КДО ПЖ в 1,5 раза больше, чем КДО ЛЖ. Что касается ФВ, то ФВ ЛЖ у здоровых лиц несколько превышает ФВ ПЖ [14,15]. Отношение массы ЛЖ к ПЖ достигает 1,9 (Imai S 1982). По Roessle K, Roulet E 1932 масса ПЖ 49,7 г у мужчин и 47,1 г у женщин, по Reiner A, et al. 1959 масса ЛЖ 134–158 г у мужчин и 96–116 г – у женщин. По данным И. Васильева 1975 после 60 лет масса ПЖ уменьшается. Таким образом, исходя из выше сказанного, ЛЖ имеет максимальную массу (из всех камер сердца), более толстую стенку и меньшую полость, по сравнению с ПЖ. По результатам параллельно проведенного исследования у лиц без сердечно-сосудистой патологии в возрасте 25–55 лет КДО 104 (85;113), КСО 24,5 (23;26) ЛЖ и ПЖ составили 119 (108;133) и 58,5 (51;67) соответственно, ФВ ЛЖ 71 (67;76) и ПЖ 47 (44;52,5), соотношение массы ЛЖ/ПЖ 1,2 (1,08;1,4).

По данным многих авторов, успешно выполненная ТБА со стентированием способствует улучшению КЖ больных, уменьшению частоты и/или исчезновению приступов стенокардии, уменьшению ФК ХСН [4,5,16,17]. В настоящем исследовании у большинства больных ХСН ишемической этиологии как с сохранной (7 из 10), так и со сниженной ФВ (6 из 10), также отмечалось улучшение КЖ, уменьшение ФК стенокардии и ФК СН. У большинства из них был получен положительный эффект ТБА на показатели систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ, что определялось методом 4D-РТВГ. Какие факторы способствуют улучшению показателей сократительной функции обоих желудочков при ангиографически успешно проведен-

ной ТБА? Многие авторы связывают улучшение функции сердца с восстановлением кровотока в гибернированном дисфункциональном миокарде. При этом удается добиться уменьшения жесткости миокарда, увеличения эластичности стенок ЛЖ, уменьшения систолической и диастолической дисфункции, а, следовательно, улучшения и/или восстановления сократимости, способствующего, в свою очередь, замедлению скорости развития и даже регресса патологического ремоделирования и, как следствие, уменьшение КДО и КСО, увеличение УО и ФВ. В ряде исследований было показано, что у более, чем 50% пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ возможно клинически значимое ее улучшение после эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации. У больных ИБС при разном исходном функциональном состоянии миокарда от 22% до 60% сегментов ЛЖ с нарушенной сократимостью являются жизнеспособными, в которых потенциально может полностью восстанавливаться функция в условиях адекватного кровоснабжения [18]. Что касается функции ПЖ, то повышение ФВ ПЖ возможно, преимущественно, за счет улучшения функции ЛЖ, уменьшения постнагрузки на правые отделы сердца в результате снижения давления в легочной артерии (ЛА) и разгрузки малого круга кровообращения. С помощью радионуклидного метода было установлено, что у больных ИБС сократительная функция ПЖ, прежде всего, коррелирует с ФВ ЛЖ, а не со степенью стеноза правой КА, т.е. в основе нарушения функции ПЖ лежит, помимо нарушения коронарного кровообращения, увеличение постнагрузки на фоне дисфункции ЛЖ и повышения давления в ЛА [19].

В настоящем исследовании у части больных (4 в I гр. и 3 во II гр.), несмотря на ангиографически успешную ТБА, не отмечалось существенного улучшения сократительной функции ЛЖ и ПЖ. Подобные результаты отмечали и другие исследователи [20,21]. В качест-

ве одной из важных причин такого эффекта рассматривают феномен “no-reflow” или “феномен невосстановленного кровотока”. При ангиографически успешном восстановлении магистрального кровотока не происходит восстановления кровоснабжения на микроциркуляторном (МЦ) уровне. Основной причиной этого феномена является повреждение сосудов МЦ русла, в которых обнаруживаются воспалительные изменения, отек, гиперкоагуляция и другие изменения. Постепенно перфузия тканей обычно частично все же восстанавливается, но она имеет неадекватный характер. У пациентов, переживших “no-reflow”, часто регистрируется снижение систолической функции, происходит ремоделирование сердечной мышцы, может развиться дилатация камер сердца, их гипертрофия/гиперплазия, фиброз, аневризма стенки ЛЖ [22].

В качестве других причин, влияющих на эффект ТБКА, следует рассматривать, прежде всего, объем и тяжесть рубцового повреждения и количество жизнеспособных участков миокарда, поскольку известно, что результат реваскуляризации зависит в большей степени

от этих факторов, определяющих выраженность ремоделирования ЛЖ. Отмечено, что ФВ ЛЖ < 40%, КСО > 70 мл являются предикторами сердечных осложнений [23]; показано, что исходное увеличение КСО > 150 мл является независимым предиктором невозможности обратного ремоделирования ЛЖ после реваскуляризации и сделан вывод, что дилатация полости ЛЖ препятствует улучшению общей сократительной способности даже у пациентов с жизнеспособным миокардом [24]. В настоящем исследовании, у части больных вероятнее всего отсутствие положительной динамики было связано с недостаточным количеством жизнеспособного миокарда либо неполной реваскуляризацией пораженных КА. Формирование новых стенозов не отмечено. Тем не менее, у большинства пациентов с СН ишемической этиологии, включенных в настоящее исследование, успешно выполненная ТБКА способствовала улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики и систолической и диастолической функций миокарда, что совпадает с результатами исследований других авторов [21,25–27].

Литература

- Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- Cleland JFG, McGowan J. Heart Failure due to Ischaemic Heart Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Progression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (3): 17–29.
- Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией академика Е. И. Чазова, *Media Medica* 2007; 736 с.
- Di Carli M, Davidson M, Little R, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527–33.
- Afridi I, Kleiman NS, Raizner, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663–70.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article. *Circulation* 2005; 112: 1825–52.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112: 154–235.
- Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7 (6): 64–72.
- Карпов Ю. А. Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации Европейского общества кардиологов, *Cons Med* 2006; 8 (12): 9–16.
- Chan J, Khafagi F, Young AA, et al. Impact of coronary revascularization and transmural extent of scar on regional left ventricular remodeling. *Eur Heart J* 2008; 29: 1608–17.
- Min Ren, MD, Jia-Wei Tian. Assessment of Global and Regional Left Ventricular Function After Surgical Revascularization in Patients With Coronary Artery Disease by Real-time Triplane Echocardiography. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1175–84.
- Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. Москва: Медицина 1987; 288 с.
- Бобров В. А., Яблчанский Н. И. Руководство по клинической эхокардиографии. Харьков 1995; 235 с.
- Азизов В. А., Джамилов Р. Р. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология* 1998; 5: 45–8.
- Kubota S, Kubota S, Iwase T, et al. Right ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: assessment using krypton-81 m blood pool scintigraphy. *J Cardiol* 1993; 23 (2): 157–64.
- Long-term Outcome and the Use of Revascularization in Patients With Heart Failure, Suspected Ischemic Heart Disease, and Large Reversible Myocardial Perfusion Defects. *Am Heart J* 2002; 143 (5): 904–9.
- Tillisch J, Brunken R, Marschall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884–8.
- Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117 (1): 103–14.
- Berger H., Johnstone D, Sands Y, et al. Response of right ventricular ejection fraction to upright bicycle exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1292–300.
- Miller WL, Tointon SK, Hodge DO, et al. Long-term outcome and the use of revascularization in patients with heart failure, suspected ischemic heart disease, and large reversible myocardial perfusion defects. *Am Heart J* 2002; 143 (5): 904–9.
- Briguori C, Aranzulla TC, Airola F, et al. Stent implantation in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2009; 135 (3): 376–84.
- Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 499–506.
- Kaya E, Entok E, Cavusoglu Y, et al. Short-term Prognostic Value Of Rest Tc99m-mibi Gated Spect After Acute Non-q Wave Myocardial Infarction. *Eur J Gen Med* 2008; 5 (3): 170–7.
- Schinkel AFL, Poldermans D, Rizzello V, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J of thoracic and cardiovascular surgery* 2004; 127 (2): 385–90.
- CASS Principal Investigators and their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery; quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68 (5): 951–60.
- European Coronary Surgery Study Group. Longterm results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173–80.
- Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, et al. Graham for the APP-ROACH Investigators. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006; 175 (4): 361–5.

Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия?

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Обсуждаются особенности артериальной гипертензии (АГ) у женщин: возрастные аспекты заболеваемости АГ, ее патогенетические и клинические варианты, подходы к рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, метаболический синдром.

Поступила 27/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 79-84

Essential arterial hypertension in women, or female arterial hypertension?

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper discusses specific features of arterial hypertension (AH) in women: age-related aspects of AH incidence, pathogenetic and clinical AH variants, and optimal pharmacotherapy approaches.

Key words: Arterial hypertension, women, metabolic syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 79-84

Основной причиной смертности мужчин и женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1], причем с учетом разницы в средней продолжительности жизни, составляющей ~ 6-12 лет, абсолютное число смертей от ССЗ среди женщин оказывается значительно выше, чем среди мужчин [2]. Тем не менее, в течение длительного времени ССЗ рассматривались преимущественно как “мужские” заболевания. Во многом это связано с тем, что в многоцентровых исследованиях, проведенных в конце XX века, участвовали преимущественно мужчины, а доля женщин составляла лишь 15-27%. Это затрудняло не только экстраполирование полученных результатов на женскую популяцию и ставило под сомнение корректность различных рекомендаций, но и стало поводом для появления термина “медицинский гендерный шовинизм”. Во многом поэтому в последнее время количество женщин в крупных исследованиях: LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) и др., проведенных в рамках доказательной медицины, возросло до ≥ 40%. Происходит рождение гендерной медицины и кардиологии.

Важнейшим фактором, запускающим сердечно-сосудистый континуум, является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в России несколько превышает общемировые показатели. Распространенность АГ среди женщин в 2009г достигла 42,9% vs 36,6% среди мужчин [3]. Данные Российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА (РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная – ПРИчины И Механизмы рАзвития) свидетельствуют и о более высокой частоте резистентной и неконтролируемой АГ среди женщин – 54% по сравнению с 46% у мужчин [4].

Помимо АГ у женщин чаще встречаются и другие факторы риска (ФР) ССЗ, в т.ч. ожирение (Ож), дислипидемия (ДЛП) и сахарный диабет (СД) [5]. По данным

отечественных исследователей распространенность не только избыточной массы тела (ИЗМТ), но и абдоминальной формы Ож среди женщин выше во всех возрастных группах по сравнению с мужчинами [6].

Дебют АГ у мужчин приходится в основном на молодые годы, заболеваемость АГ нарастает постепенно на протяжении всей жизни, в то время как у женщин имеются уязвимые периоды, когда этот показатель увеличивается скачкообразно. Эти переломные моменты тесно связаны с изменениями репродуктивного статуса женщины (рисунок 1) и сопровождаются значительными гормональными изменениями.

Например, манифестация синдрома поликистозных яичников (СПЯ) характерна для периода становления репродуктивной функции. Эта, казалось бы, сугубо гинекологическая проблема стала рассматриваться в междисциплинарном аспекте. Большой интерес интернистов к проблеме СПЯ связан как с его ощутимой распространенностью, которая среди женщин детородного возраста составляет 4-8% [7], так и с его тесной патогенетической связью с формированием метаболического синдрома (МС). Особо следует отметить, что частота АГ при СПЯ составляет 46% [8].

Важнейшим ФР для возникновения АГ и МС у женщин репродуктивного возраста является хирургическое удаление матки. Ранее этот феномен связывали с формированием посткастрационного синдрома, поскольку радикальный подход к лечению даже таких доброкачественных заболеваний репродуктивной системы, как миома матки и эндометриоз, предусматривал одновременное удаление матки и яичников. Осознание тяжести отдаленных последствий хирургической менопаузы стало причиной значительного уменьшения частоты подобных вмешательств [9], либо – проводить органосберегающие операции с сохранением ткани яичников. Тем не менее, накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что проведение гис-

терэктомии (ГЭ) даже при сохранении яичников зачастую сопровождается появлением сложного комплекса нейровегетативных и обменно-эндокринных нарушений. Помимо этого происходит существенное увеличение риска развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки, ССЗ, остеопороза [10-12]. Ряд авторов объясняют неблагоприятные отдаленные последствия ГЭ интраоперационной перевязкой яичниковых ветвей маточных артерий, что уменьшает кровоснабжение яичников, приводя к снижению стероидогенеза и формированию гипострогении [11,12]. Появился термин “постгистерэктомический синдром”, отражающий развитие климактерических проявлений у женщин при удалении матки, несмотря на полное или частичное сохранение ткани яичников [13,14]. В работах авторов продемонстрировано нарастание полиметаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ с наличием корреляционных связей с давностью оперативного вмешательства. При этом наиболее выраженные отклонения от референтных показателей и результатов обследования контрольной группы были зафиксированы у женщин с наибольшей давностью ГЭ. На ранних этапах развития постгистерэктомического синдрома у пациенток в основном встречаются одно, либо — комбинация 2-3 метаболических нарушений, по мере увеличения продолжительности периода хирургической менопаузы формируется истинный МС и начинает развиваться АГ. Полученные данные позволили выделить этапы развития постгистерэктомического МС (рисунок 2) [15,16]. Можно полагать, что АГ после ГЭ носит характер вторичной в ряду эндокринных симптоматических АГ.

Критическим моментом для здоровья женщины является завершение репродуктивного периода, сопровождающееся наступлением менопаузы. Известно, что до 40 лет распространенность АГ преобладает среди мужчин, в то время как у лиц старших возрастных групп отмечается существенное увеличение заболеваемости АГ среди женщин, так называемый, “гендерный диморфизм” АГ [17-19]. В возрасте 40-49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, что в 2 раза превышает показатели у молодых женщин, в 50-59 лет — 57%, а у лиц > 65 лет — 68%, что значительно выше, чем в мужской популяции сопоставимого возраста [20].

В соответствии с современными представлениями, дефицит эндогенных эстрогенов и прогестерона в сочетании с относительной гиперандрогенией играет существенную роль в возникновении как самой АГ, так и сопровождающих ее метаболических нарушений, в частности абдоминального Ож, инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и ДЛП [21,22]. Наличие временной связи между дебютом или усугублением метаболических нарушений и угасанием овариальной функции позволило сформулировать концепцию менопаузального МС [23], который встречается у 35-49% представительниц этой возрастной группы [24]. В целом распространенность МС в России составляет 18-22% среди взрослого населения. В возрастных группах 20-49 лет он чаще выявляется у мужчин, в 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, а среди людей > 70 лет выше у женщин [25]. К существенным гуморальным факторам возникновения и прогрессирования метаболических нарушений у женщин в перименопаузе относятся высокая концентрация лептина [26] и тестостерона [27].

Для АГ у женщин характерно формирование в перименопаузе гиперкинетического типа гемодинамики, который в последующем сменяется гипокинетическим типом [28], что проявляется постепенным ростом общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), повышением чувствительности к хлориду натрия и склонностью к отечному синдрому [29] (рисунок 3). Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) выявляется и у мужчин, и у женщин как с АГ, так и с МС, однако симпатикотония у женщин выражена достоверно меньше, чем у сопоставимых групп мужчин [30]. Эти гендерные различия функционального состояния СНС характерны и для здоровых пациентов [30].

Морфология сосудов (меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла), сочетающаяся с большей частотой сопутствующих метаболических ФР — Ож, ДЛП, ИР, у женщин приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней (ПОМ) и сердечно-сосудистым осложнениям [31]. Известно, что независимо от факта наличия или отсутствия АГ размер сердца и масса миокарда у женщин меньше, чем у мужчин [32]. Однако возникновение АГ приводит к большей частоте гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [33] преимущественно концентрического типа [34,35]. У женщин раньше формируется снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без предшествующей стадии гиперфильтрации, что наблюдается в мужской популяции [36].

Таким образом, резюмируя можно выделить следующие особенности АГ у женщин в различных возрастных группах.

Для АГ в перименопаузе характерно:

- выраженный вегетативный дисбаланс;
- активация СНС;
- гиперкинетическое состояние кровообращения (тахикардия, увеличение сердечного выброса, при неизменном или умеренно повышенном ОПСС);
- клинические проявления вегетативной дистонии (климактерический синдром — КС);
- превалирование увеличения систолического артериального давления (САД) при умеренном повышении диастолического АД (ДАД).

Для АГ в постменопаузе характерно:

- постепенно прогрессирующая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- постепенная трансформация типов кровообращения в гипокинетический;
- рост ОПСС (периферическая вазоконстрикция);
- значительное увеличение САД и ДАД, в старших возрастных группах — изолированная АГ (ИСАГ).

Для АГ в пре- и постменопаузе характерно (универсальные механизмы):

- постепенное развитие менопаузального МС;
- задержка в организме хлорида натрия и воды.

Данные клинко-патогенетические особенности женской АГ позволяют подобрать оптимальную терапию в зависимости от возрастного периода. Однако, вне всякого сомнения, препаратами выбора должны быть диуретики (Д), чаще в составе комбинированной терапии. Вторым непреложным фактором является выбор препаратов, обладающих максимальной метаболической инертностью. И в этой связи предпочтительнее тиазидоподобные Д (тД) или малые дозы тиазидных.



Рис. 1 AG у женщин в рамках гормонального континуума.

Согласно исследованию WHI (Women's Health Initiative) наибольшая частота достижения целевых уровней АД у женщин отмечается при применении Д (63%). В группе бета-адреноблокаторов (β-АБ) этот показатель составляет 57%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – 56%, антагонистов кальция (АК) – 50% [37]. Следует принимать во внимание такую особенность женской АГ, как частое возникновение побочных эффектов (ПЭ) препаратов. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) нежелательные явления у женщин регистрировались в 2 раза чаще, по сравнению с мужчинами [38].

Тиазидные Д как антигипертензивные препараты (АГП) у женщин после менопаузы приобретают особое значение, поскольку обладают целым спектром благоприятных эффектов. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid –

Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием 40 тыс. пациентов терапия Д приводила к снижению частоты развития инсультов (МИ) и сердечной недостаточности (СН) по сравнению с группой, получавшей ИАПФ [39]. В исследовании были выявлены гендерные различия в профилактической эффективности препаратов. ИАПФ оказались более эффективны среди мужчин, снижая распространенность сердечно-сосудистых событий (ССС) на 17% по сравнению с Д. Среди женщин эффективность этих групп препаратов была сопоставима. Помимо этого, результаты проведенного мета-анализа свидетельствуют о том, что женщины более привержены терапии Д, чем мужчины [40].

Помимо выраженного антигипертензивного действия тД благоприятно влияют на обмен кальция, что является принципиально важным фактором, определяющим выбор препарата для лечения женщин с АГ. В ходе Framingham Study было показано, что длительное применение тД снижает экскрецию кальция с мочой и приводит к значительному замедлению темпов костной резорбции и уменьшению частоты переломов шейки бедра [41] на 54% [42]. Положительное влияние тД на минеральный обмен является важным моментом в профилактике постменопаузального остеопороза.

В Руководстве по профилактике ССЗ у женщин Американской Ассоциации Сердца 2007 тД рассматриваются как препараты выбора для лечения АГ у большинства женщин, а также в качестве дополнительных к β-АБ и/или ИАПФ/блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин с высоким уровнем ССР [43]. Тем не менее, при выборе тД следует помнить о высокой распространенности МС в постменопаузе и наличии метаболических ПЭ тД. Помимо этого, тД способствуют развитию гипонатриемии и гипокалиемии, причем у женщин данные ПЭ развиваются чаще, чем у мужчин [44].

В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) продемонстрированы преимущества индапамида ретард перед эналаприлом в отношении ГЛЖ на примере группы 505 пациентов с мягкой и умеренной АГ и повышенной массой миокарда левого

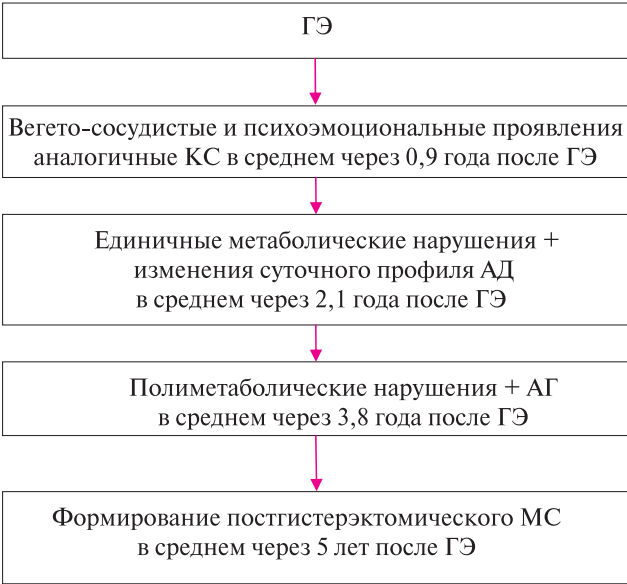
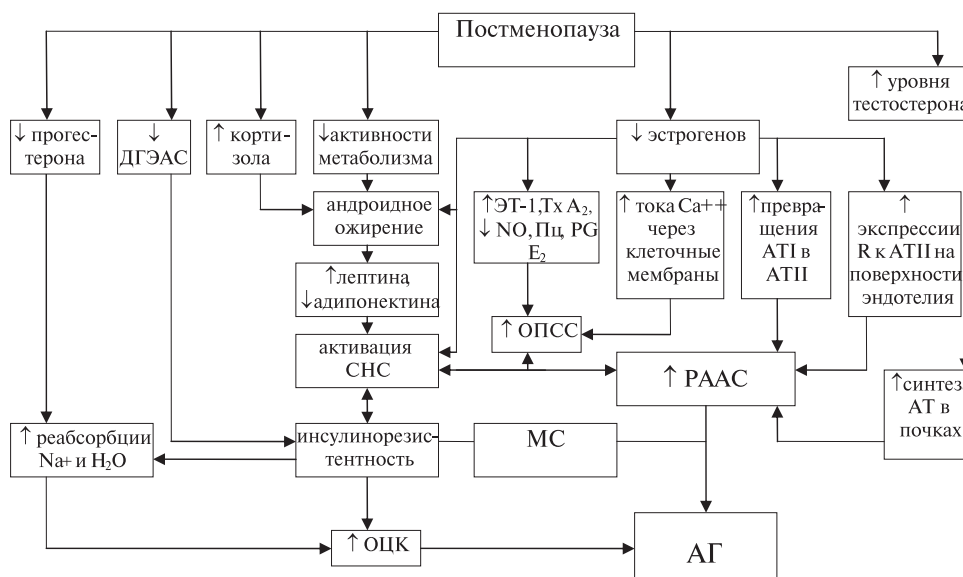


Рис. 2 Этапы формирования МС после ГЭ.



Примечание: ДГЭАС – дигидроэпиандростерон сульфат, ОЦК – объем циркулирующей крови, Пц – простаглицлин, АТ I – ангиотензин I, АТ II – ангиотензин II, ЭТ-1 – эндотелин 1, NO – эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, Рг E2 – простаглицлин E2, R – рецептор, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, ТхА2 – тромбоксан А2.

Рис. 3 Гормональные механизмы развития АГ у женщин в постменопаузе.

желудочка (ММЛЖ). При сопоставлении эффектов терапии индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут. или эналаприлом 20 мг/сут. в группе индапамида ретард была зарегистрирована достоверно большая степень регрессии ГЛЖ [45]. Антипротеинурический эффект индапамида ретард был продемонстрирован в ходе исследования NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria), в котором участвовали 570 больных АГ и СД 2 типа (СД-2). Пациенты были рандомизированы в группы, принимающие индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут. или эналаприл в дозе 10 мг/сут. Снижение уровня экскреции альбумина в группе эналаприла достигло 37%, а в группе индапамида ретард – 45% [46]. В исследовании X-CELLENT (The NatriliX SR versus Candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) при сопоставлении эффектов индапамида ретард с амлодипином и кандесартаном у пациентов с ИСАГ были выявлены преимущества индапамида ретард в отношении его влияния на пульсовое давление (ПАД) [47].

Группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ составляют очень пожилые пациенты в возрасте > 80 лет. До недавнего времени отсутствовали однозначные данные об эффективности и безопасности снижения АД и применения АГП у пациентов старших возрастных групп. При этом статистические показатели свидетельствуют о том, что именно для этой категории пациентов характерен наиболее активный прирост населения. Планируется, что к 2050г доля людей > 80 лет составит ~ 4,4%. Уже сегодня 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет [48].

Важным фактом является крайне высокая распространенность в этой возрастной группе АГ и особенно ИСАГ, что стало посылкой для проведения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в котором приняли участие 3845 больных, 60,5% из которых составили женщины, средний возраст 83,5±3,1 лет. Результаты этого исследования продемонстрировали, что антигипертензивная терапия (АГТ), базирующаяся на индапамиде ретард, приводит к выраженно-

му снижению САД на 29,5 мм рт.ст. и ДАД на 12,9 мм рт.ст. Через 2 года наблюдения в группе индапамида ретард было достигнуто достоверное снижение на 30% частоты всех случаев МИ, на 39% частоты фатальных МИ и на 64% случаев СН [49]. В этом результаты HYVET совпадают с проведенными ранее исследованиями SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [50] и Syst-Eur (Systolic hypertension – Europe) [51]. Однако отличительной чертой исследования HYVET является достоверное снижение общей смертности (ОС) на 21% среди пациентов > 80 лет, получавших индапамид ретард. Помимо этого, немаловажным результатом исследования HYVET стало отсутствие в течение 2 лет наблюдения достоверных различий между индапамидом ретард и плацебо во влиянии на такие показатели, как уровень калия, мочевой кислоты (МК), глюкозы и креатинина (Кр) сыворотки крови [52].

Учитывая особенности АГ, развивающейся у женщин в постменопаузе, оправданным можно считать использование препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффект. Этим характеристикам в полной мере соответствуют Д и препараты, блокирующие РААС. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) приняли участие 2480 женщин > 54 лет. Лечение рамиприлом сопровождалось снижением риска возникновения конечных точек (ИМ, МИ) на 23%. Причем относительный риск снижения сердечно-сосудистой смертности у женщин не отличался от данного показателя у мужчин и составлял 38% [53]. В исследование LIFE были включены 4963 (54%) женщины с АГ и ГЛЖ. По сравнению с ателололом терапия лозартаном оказалась более эффективна у женщин и пациентов > 70 лет в отличие от мужчин и более молодых возрастных групп [54]. Однако помимо высокой антигипертензивной эффективности и метаболической благоприятности ИАПФ характеризуются более низкой переносимостью среди женщин, что проявляется более высокой распространенностью наиболее частого ПЭ – сухого кашля, который у женщин встречается в 1,5-2 раза чаще по сравнению с мужчинами [55,56], что может усиливать недержание мочи у пожилых женщин при кашле.

Учитывая наличие симпатикотонии, высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) β -АБ могли бы рассматриваться как патогенетически оправданные препараты для лечения АГ у женщин, особенно в период пременопаузы. Обращают на себя внимание некоторые особенности фармакокинетики β -АБ у женщин. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит эстрогенов способствует повышению активности β_1 -адренергических рецепторов миокарда [57]. Низкая активность цитохрома CYP2D6 у женщин приводит к замедленному метаболизму β -АБ [58], в результате чего концентрация, например, метопролола у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [59]. Однако немаловажным фактом при выборе β -АБ являются их неблагоприятные метаболические эффекты, которые существенно ограничивают применение препаратов старых генераций у пациенток с АГ и постменопаузальным МС. Лишь самые современные представители этого класса (бисопролол, небиволол), практически не влияющие на метаболический профиль, могут быть рекомендованы для лечения АГ у женщин.

АК, будучи метаболически нейтральной группой АГП с вазодилатирующими свойствами, также обладают некоторыми особенностями фармакокинетики. В женской популяции характерна более высокая активность цитохрома CYP3A4 [60], что сопровождается более активным метаболизмом дигидропиридиновых АК [61]. Помимо этого, наличие компенсаторной активации СНС особенно на фоне дигидропиридиновых АК в лекарственной форме с немедленным высвобождением приводит к более частому развитию тахикардии у женщин в постменопаузе и усилению нейровегетативных проявлений климактерического синдрома. Имеются

также данные о большей распространенности отечного синдрома на фоне применения АК [62]. Как правило, дигидропиридиновые АК применяются сегодня в комбинации с β -АБ либо в составе фиксированных комбинаций.

Особенности АГ у женщин дают основания задуматься о ее симптоматическом характере, что периодически обсуждается в научной литературе. Подобные соображения легли в основу того, что ряд отечественных ученых (Коган-Ясный В.М., 1938; Вартопетов Р.А., 1941; Вайнберг П.С. и Даль М.К., 1946) в первой половине XX века стали выделять в виде самостоятельной формы АГ истинную климактерическую АГ. Современная позиция по этому вопросу не столь категорична и рассматривает АГ у женщин как эссенциальную форму заболевания. Тем не менее, все международные и национальные руководства рассматривают АГ у женщин как особую клиническую ситуацию. В 1965г академик А.Л.Мясников писал, что “эндокринные нарушения не имеют первичного этиологического значения”, но “могут служить фоном, способствующим развитию гипертонической болезни, и активно влиять на ее течение” [63]. Понимание сути этих эндокринных нарушений и внимательное отношение к критическим периодам, в которые они возникают, позволяют врачам проводить более эффективную и индивидуализированную первичную профилактику развития АГ и ССЗ, основанную на своевременном начале немедикаментозных мероприятий. Подбор медикаментозной терапии в соответствии с патогенетическими особенностями АГ у женщин дает возможность быстрее и полноценнее достичь целевого уровня АД, что является основой эффективного лечения АГ.

Литература

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
2. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
3. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” 2009; 12 с.
4. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА. Системные гипертензии 2010; 3: 34-41.
5. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. Eur Heart J* 1997; 18(10): 1569-82.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6): 60-3.
7. Brown MA, Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical and Imaging Features *Ultrasound Q* 2007; 23(4): 233-8.
8. Беляков Н.А., Сеидов Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. В кн. “Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника)”. С-Пб, Издательский дом СПбМАПО 2005; 121-6.
9. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н., Мартынов В.И. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). М 2003; 40 с.
10. Доброхотова Ю.Э. Ливал как средство реабилитации после гистерэктомии. *Cons med* 2003; 5(2): 62-6.
11. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте и коррекция с помощью ЗГТ. Дисс канд мед наук. Москва 2000.
12. Brussaard HE, Geversen Leuven LA, Frolich M. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843-9.
13. Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 515-22.
14. Howard BV, Kuller L, Langer R, et al. Risk after cardiovascular disease by hysterectomy status, with or without oophorectomy. The Women's Health Initiative Observation Study. *Circulation* 2005; 111(2): 1462-70.
15. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(3): 73-9.
16. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 7(3): 294-9.
17. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. *Кардиология* 1999; 5: 72-80.
18. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 69(8): 66-9.
19. Oparil S, Yu-Fai Chen. Cardiovascular disease in women: overview. In: *Hypertension after menopause*. Ed. M.Stimpel, A.Zanchetti. Berlin, New York, Walter de Gruyter 1997; 3-19.
20. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update: A Report From The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
21. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе. В кн.: “Медицина климактерия” под ред. Сметник В.П. Москва, Издательство “Литера” 2003; 462-75.

22. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце* 2004; 3(6) (18): 276-9.
23. Spenser A.P. Hormone Replacement therapy should be administered as secondary Prevention of coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1028-33.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
25. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. *Кардиология* 2004; 9: 15.
26. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. *Систем гиперт* 2011; 2: 42-6.
27. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitis R, Dugan SA. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity* 2010; 18: 604-10.
28. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
29. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф дисс докт мед наук. СПб 1998.
30. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе. *Систем гиперт* 2010; 4: 62-7.
31. Руководство по климактерию. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М: Мед информ агентство 2001; 685 с.
32. Devereux RB, Savage PD, Sacalis I, Laragh JH. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 171-6.
33. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *JACC* 1986; 7: 639-50.
34. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl 2): S3-9.
35. Krumholz H, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 310-3.
36. Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. Рациональная терапия в кардиологии 2007; 5: 69-72.
37. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780-9.
38. Lewis CE, Grandits GA, Flack J, et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 377-85.
39. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2000; 288: 2981-97.
40. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hypertens* 2000; 14(10-11): 691-704.
41. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265(3): 370-3.
42. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476-82.
43. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
44. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: *Hypertension primer*. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 2003: 253-7.
45. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
46. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
47. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17(5): 183A.
48. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
49. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
50. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: the final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 26: 3255-64.
51. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
52. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
53. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, et al. Effects of long-term therapy with ramipril in high risk women. *JACC* 2002; 40: 693-702.
54. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
55. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111-4.
56. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4: 69-72.
57. Thawornkaiwong A, Preawnim S, Wattanapernpool J. Upregulation of b1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci* 2003; 72: 1813-24.
58. Labbe L, Sirois C, Pilote S, et al. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 425-38.
59. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594-601.
60. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60.
61. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, et al. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 130-42.
62. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
63. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина 1965; 215 с.

Консенсус Консультативного Совета Экспертов

Поступила 07/12—2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 85-88

Consensus Statement by the Expert Advisory Committee

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 84-87

Тема: Место комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб) в лечении дислипидемий

Дата: 09.10.2011

Место проведения: г. Москва

Председатели:

Президент ВНОК, акад. РАМН Р.Г. Оганов

Председатель Европейского общества по атеросклерозу проф. А. Катапано,

Президент Национального Общества по изучению атеросклероза, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчук

Эксперты:

С.В. Виллевалде (Москва), А.С. Галявич (Казань), В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), М.В. Ежов (Москва), Ю.А. Карпов (Москва), Ж.Д. Кобалава (Москва), Н.А. Козилова (Пермь), В.Ю. Мареев (Москва), А.В. Панов (Санкт-Петербург), И.В. Сергиенко (Москва), В.В. Скибицкий (Краснодар), А.В. Сусеков (Москва), И.В. Фомин (Нижний Новгород)

Актуальность проблемы

Атеросклероз и его основные клинические проявления остаются основной причиной инвалидизации и смертности в развитых и развивающихся странах мира, включая Российскую Федерацию (РФ).

Последний мета-анализ результатов клинических исследований с участием > 170 тыс. пациентов, проведенный Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемии (ГХС), показал, что частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижается на ~ 22–23 % при снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1,0 ммоль/л (~ 40 мг/дл).

В рандомизированных, клинических исследованиях было установлено, что гиполипидемические препараты, в частности ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) снижают коронарную и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также общую смертность (ОС) на фоне интенсивной гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС. По данным исследований, проведенных в последние годы, медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению коронарной смертности на 25–40 % и риска развития ишемических событий на 26–36 %: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protective Statin), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments).

В исследовании DYSIS (DYSlipidemia International Study) с участием 22063 пациентов, лечившихся статинами, степень достижения целевых уровней ХС ЛНП варьировала в значительных пределах (36,9–79,8 %) в зависимости от страны-участницы исследования. Одновременно, согласно полученным результатам с включением данных по европейским странам и Канаде, было показано, что 48,2 % пациентов не достигли целевых значений ХС ЛНП, несмотря на проводимую терапию (Gitt A.K., et al., 2011).

Однако в обычной клинической практике не более 10–30 % пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) достигают целевых уровней липидов, что обусловлено как низким процентом назначения статинов пациентам высокого риска и несоблюдением врачами алгоритма титрования доз, так и низкой приверженностью пациентов лечению.

Это определяет актуальность проблемы лечения пациентов с дислипидемиями (ДЛП) и требует дальнейшего поиска оптимизации схем лечения.

Целевые уровни ХС ЛНП

В рекомендациях ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) для пациентов очень высокого риска целью гиполипидемической терапии является достижение целевого уровня ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л.

Согласно рекомендациям ESC/EAS 2011 по лечению ДЛП показатель ХС ЛНП рекомендуется в качестве основной мишени терапии у пациентов с ДЛП (класс доказательства I, уровень доказательства – А), в то время как содержание общего холестерина (ОХС) следует рассматривать в качестве мишени терапии в случае невозможности определения ХС ЛНП (класс доказательства IIa, уровень – А).

Для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) целью терапии является снижение уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (~ < 70 мг/дл) и < 2,5 ммоль/л (~ < 100 мг/дл) для пациентов высокого риска (ESC/EAS Guidelines, 2011).

Учитывая планируемый пересмотр Российских рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр), на Совете экспертов поднят вопрос о необходимости модификации целевого уровня ХС ЛНП.

Эксперты пришли к единому мнению о том, что в российских рекомендациях в качестве целевых уровней ХС ЛНП как основной мишени терапии у пациентов с ДЛП следует рассматривать значения

Для пациентов умеренного риска: < 3,0 ммоль/л (< ~ 115 мг/дл),

Для пациентов высокого риска: < 2,5 ммоль/л (< ~ 100 мг/дл);

Для пациентов очень высокого риска: < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛНП на ≥ 50 %, что соответствует целевым уровням ХС ЛНП в рекомендациях ESC/EAS 2011.

В результате обсуждения вопроса о возможности достижения целевых уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами (высокие дозы) у пациентов очень высокого риска с учетом расхождения между рекомендациями, результатами клинических исследований и реальной клинической практикой в мире и в РФ, экспертами были приняты во внимание результаты локальных российских исследований, отражающих показатели эффективности лечения пациентов с атеросклерозом в РФ.

В Московском фармако-эпидемиологическом исследовании (MSS), в котором оценивалось достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема статинов у больных с документи-

Таблица 1

Снижение ХС ЛНП, ХС ЛВП (в %) и Аро-А-I в зависимости от использования различных доз статинов (Barter PJ, 2010, Database Voyager)

Препарат	Доза (мг)	n	Динамика показателя от исходного (среднее значение) %		
Розувастатин	5	670	-38,8 (0,9)	5,5 (0,8)	6,0 (0,7)
	10	11,690	44,1 (0,6)	6,1 (0,5)	6,5 (0,4)
	20	3,554	49,5 (0,5)	7,0 (0,4)	6,0 (0,4)
	40	2,983	54,7 (0,4)	7,9 (0,4)	6,4 (0,5)
Аторвастатин	10	7,837	35,5 (0,6)	4,5 (0,5)	4,7 (0,4)
	20	3,908	41,4 (0,5)	3,5 (0,5)	3,2 (0,4)
	40	1,324	46,2 (0,5)	2,4 (0,5)	2,2 (0,6)
	80	2,072	50,2 (0,4)	2,3 (0,4)	0,1 (0,6)
Симвастатин	10	165	27,4 (1,4)	4,2 (1,3)	5,2 (1,3)
	20	2,929	33,0 (0,6)	5,0 (0,6)	5,2 (0,5)
	40	548	38,9 (0,9)	5,0 (0,8)	6,4 (0,8)
	80	479	45,0 (1,0)	5,3 (0,9)	5,9 (0,9)

Примечание: n – количество пациентов, у ~ 35 % пациентов Аро А-I не был определен.

рованной ИБС в повседневной клинической практике, было показано, что только 30,1 % пациентов с ИБС принимали статины и лишь 29,8 % из них достигали целевого уровня (А.В.Сусеков, 2006).

Как было показано в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006 (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.), в поликлинической практике статины получают чуть > 5 % пациентов высокого риска, из них целевых значений ХС ЛНП достигали чуть > 4,3 % (С.А.Шальнова, А.Д.Деев, 2006).

Таким образом, результаты этих исследований показывают, что существует большой разрыв между официальными рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ДЛП у больных ИБС и повседневной клинической практикой.

Вопросы эффективности лечения статинами пациентов с очень высоким риском ССЗ: рекомендации, реальная клиническая практика и возможности комбинированной терапии

Вопрос достижения целевых уровней ХС ЛНП наиболее актуален для пациентов высокого и очень высокого риска.

К категории очень высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний (ESC/EAS Guidelines, 2011):

- Наличие ССЗ, подтвержденного с использованием инвазивных или неинвазивных методов, наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), выполнение реваскуляризации артерий, перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических артерий (ЗПА).
- Пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа (СД-2) или СД 1 типа (СД-1) с повреждением органов-мишеней (ПОМ), проявляющимся, например, микроальбуминурией (МАУ).
- Пациенты с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м².
- Пациенты с 10-летним риском по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control) ≥ 10 %.

Таким образом, в новых рекомендациях ESC/EAS 2011 к категории “очень высокий риск” отнесены, в т.ч., больные СД-2 и умеренной/выраженной ХБП вне зависимости от наличия или отсутствия у них ИБС или других проявлений атеросклероза.

Экспертами были обсуждены вопросы существующих ограничений использования высоких доз статинов у пациентов очень высокого риска в реальной клинической практике.

В частности, как было показано в исследовании DYSIS, 80 % пациентов, включенных в исследование и принимавших статины, относились к категории высокого риска, в то же время пациенты, принимавшие высокие дозы статинов, составляли в этой группе – 11,3 % (Gitt AK, et al., 2011).

В европейской программе REALITY (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) применение начальных доз статинов составило 80–95 % (Ganse EV, 2005).

В исследовании MSS (Moscow Statin Survey) было показано, что из всех пациентов, лечившихся статинами, 91 % больных принимали начальные дозы статинов, 9 % – умеренные дозы, и ни один пациент не получал терапию высокими дозами. Больные, достигшие целевого уровня в группах очень высокого риска (после ИМ, больные СД-2 и пациенты, перенесшие операции на сосудах сердца), составили 35,5 %, 28,5 %, 34,6 %, соответственно (Сусеков А.В., Россия, 2006).

Эзетимиб, единственный представитель класса ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, селективно ингибирует абсорбцию в кишечнике, в то время как статины – синтез ХС в печени. Этот двойной ингибирующий эффект при комбинировании эзетимиба со статинами является единственным подходом, позволяющим контролировать оба взаимно дополняющих источника ХС, и, соответственно, обладает большей эффективностью в снижении концентрации ХС в крови, нежели монотерапия статинами.

При экстраполяции имеющихся данных по показателям достижения ХС ЛНП у пациентов с очень высоким риском получается, что абсолютное снижение уровня ХС ЛНП до < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или относительное снижение уровня этого показателя, минимум, на 50 % наилучшим образом влияет на снижение риска ССЗ. Таким образом, для пациентов из группы очень высокого риска ССЗ целью терапии является снижение уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛНП на 50 % (класс доказательности I, уровень доказательности – А).

Больным, относящимся к категории очень высокого риска и с выраженной ГХС, достижение целевого уровня ХС ЛНП возможно либо при монотерапии с использованием высоких доз статинов, либо при применении комбинированной гиполипидемической терапии с назначением средних суточных доз статинов в комбинации с эзетимибом. Однако даже в максимальных суточных дозах статины (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) снижают уровень ХС ЛНП

Таблица 2

Рекомендации по лечению ДЛП при СД (ESC/EAS Dyslipidemia Guidelines, 2011)

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД-1 с МАУ и заболеванием почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП (минимум на 30 %) назначением статинов в качестве средства первого выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия), независимо от исходной концентрации ХС ЛНП	I	C
У пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более ФР ССЗ или с признаками ПОМ, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС не-ЛВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и апо В < 80 мг/дл*	I	B
У всех пациентов с СД-2 без других ФР целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (< ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС не-ЛВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В < 100 мг/дл.	I	B

Примечание: *для учреждений, где определение этих показателей возможно.

на 45–54,7 % (таблица 1), в то же время комбинированная терапия статинами с эзетимибом приводит к дополнительному снижению ХС ЛНП на 24–26 % (Mikhailidis DP, et al., 2007).

Таким образом, пациентам очень высокого риска с исходно высоким уровнем ХС ЛНП > 3,91–4,5 ммоль/л достижение целевых уровней ХС ЛНП является задачей, которую не всегда можно решить с помощью монотерапии максимальными дозами статинов.

Статины являются “золотым стандартом” гиполипидемической терапии. Очевидно, что доза статина напрямую коррелирует со степенью снижения ХС ЛНП и для достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска показано применение статинов в эффективных дозах, обеспечивающих оптимальное снижение уровня липидов. В то же время, риск развития побочных эффектов (ПЭ) возрастает с увеличением дозы статина. В связи с тем, что получены новые данные, касающиеся риска развития ПЭ на фоне терапии высокими дозами статинов, на обсуждение экспертов вынесен вопрос о безопасности высоких доз статинов и возможных альтернативах достижения эффективности гиполипидемической терапии с сохранением профиля безопасности.

Вопросы безопасности лечения высокими дозами статинов

В последние годы отмечается тенденция к ограничению использования высоких доз статинов, обусловленная вопросами безопасности, которая коснулась розувастатина 40 мг (2004г, 2005г) и симвастатина 80 мг (2011г). В 2011г Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) рекомендовало ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг/сут. в связи с большей частотой развития случаев миопатии и рабдомиолиза при применении симвастатина в дозе 80 мг/сут. в сравнении с дозой 20 мг (анализ исследования SEARCH, FDA).

Хорошо известно, что риск развития миопатии/рабдомиолиза является дозозависимым. В то же время, для достижения целевых уровней ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (ESC/EAS Guidelines, 2011) как цели лечения у пациентов очень высокого риска и, в особенности у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП (>3,91 ммоль/л), показано применение высоких доз статинов. В то же время, назначение высоких доз статинов не рекомендуется пациентам с ФР миопатий, а также пациентам, которым по каким-либо причинам максимальная доза статинов не может быть назначена. Альтернативным подходом для достижения поставленных целей является применение комбинированной терапии с использованием средних доз статинов (аторва – 20–40 мг/сут., симва – 20–40 мг/сут., розува – 10–20 мг/сут.) в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут.

Перед Советом экспертов был поставлен вопрос: является ли комбинированная терапия с использованием средних

суточных доз статинов (аторва – 40 мг / розува – 10–20 мг / симва – 40 мг) в комбинации с эзетимибом 10 мг альтернативой высоким дозам статинов в отношении предупреждения развития ПЭ

— миопатии, рабдомиолиза,

— новых случаев СД?

Совет экспертов считает, что риск ПЭ (рабдомиолиз, миопатии) при назначении высоких доз статинов встречается чаще, нежели при назначении низких и умеренных суточных доз. Назначение максимально высоких доз симвастатина 80 мг/сут. в настоящее время не рекомендуется.

Если целевой уровень на фоне терапии высокими дозами статинов достигнуть не удастся, то к статину следует добавить эзетимиб в дозе 10 мг/сут., что должно сопровождаться дополнительным снижением уровня ХС ЛНП на 20–25 %.

В случаях, когда монотерапия высокими дозами, по мнению врача, может привести к развитию осложнений (пациенты с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов, с перенесенными заболеваниями печени и мышечной системы, одновременный со статинами прием антагонистов кальция (АК), тиазидных диуретиков (тД), антибиотиков-макролидов, цитостатиков, фибратов, никотиновой кислоты) статины целесообразно назначать в умеренных дозах в комбинации с эзетимибом.

Экспертами Совета было высказано мнение о необходимости оптимизации алгоритма лечения пациентов с очень высоким риском, который подразумевает

- Начало лечения пациентов очень высокого риска при отсутствии сопутствующих ФР развития миопатий с терапевтически эффективных доз статинов, адекватных необходимому снижению ХС ЛНП и достижению целевого уровня, и, при недостаточной эффективности, переход или на комбинированную терапию (включающую среднюю дозу статина и эзетимиб) или на дальнейшее титрование дозы статина.
- В том случае, если у пациента очень высокого риска с исходно высоким уровнем ХС ЛНП и потенциальной невозможностью достижения целевых уровней присутствуют ФР развития миопатии, и врач опасается назначать им высокие дозы статинов, целесообразно начать лечение статинами в комбинации с эзетимибом.

Гиполипидемическая терапия в лечении пациентов с СД

В новых рекомендациях ESC/EAS 2011 года больные СД-2 относятся к категории очень высокого риска вне зависимости от наличия или отсутствия у них ИБС или других проявлений атеросклероза и субклинического ПОМ. Цель лечения пациентов с СД-2 является снижение уровня ХС ЛНП до < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня

Таблица 3

Коррекция доз статинов при ХБП (KDOQI clinical practice guidelines, 2003; Harper CR, 2008)

Препарат	СКФ 90—60 мл/мин/ 1,73 м ²	СКФ 15—59 мл/мин/ 1,73 м ²	СКФ <15 мл/мин/ 1,73 м ²	Примечание
Аторвастатин	нет	нет	нет	
Флувастатин	нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Ловастатин	нет	↓ до 50 %	↓ до 50 %	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Правастатин	нет	нет	нет	Начать с 10 мг/сут. при СКФ <60мл/мин/1,73 м ²
Розувастатин	нет	5—10 мг	5—10 мг	Начать с 5 мг/сут. при СКФ <30мл/мин/1,73 м ² Макс. доза 10 мг/сут.
Симвастатин	нет	нет	5 мг	Начать с 5 мг/сут. при СКФ <10мл/мин/1,73 м ²

ХС ЛНП на ≥ 50 % (класс доказательности I, уровень доказательности — A).

По результатам мета-анализа исследований статинов у больных СД (Preiss D, et al., 2011), было показано, что высокие дозы статинов ассоциируются с повышением риска развития СД. В 5 клинических исследованиях с участием 32752 пациентов исходно без СД, у 2749 (8,4 %) пациентов развился СД, при этом 1449 пациентов получали высокие дозы статинов, 1300 — средние дозы. В группе пациентов, находившихся на интенсивной гиполипидемической терапии, число новых случаев СД-2 было на 149 больше, чем в группе больных, которых лечили средними дозами статинов: отношение рисков (ОР), 1,12; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,04—1,22 (Press D, 2011).

Еще более актуальным становится вопрос о терапии пациентов с СД с исходно высоким уровнем ХС ЛНП ($\geq 3,9$ ммоль/л) с точки зрения эффективности лечения и профиля безопасности.

В результате обсуждения, эксперты пришли к мнению, что полученные сведения о возможном увеличении риска развития СД на фоне терапии статинами не должны влиять на принятие решения о проведении лечения статинами, т. к. абсолютное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска перевешивает незначительное повышение частоты развития новых случаев СД.

В рекомендациях ESC/EAS 2011г по лечению ДЛП стратегия лечения больных СД представлена в таблице 2.

При рассмотрении вопроса о преимуществах и недостатках применения высоких доз статинов и терапии умеренными дозами статинов в комбинации с эзетимибом у пациентов с СД и исходно высоким уровнем ХС ЛНП.

Эксперты пришли к общему мнению о том, что лечение пациентов должно проводиться в соответствии с представленными алгоритмами как лечение пациентов с очень высоким риском.

Роль комбинированной гиполипидемической терапии в лечении пациентов с хронической болезнью почек

ХБП является распространенным заболеванием, которое рассматривается как эквивалент ИБС по ССР. В США распространенность ХБП превышает распространенность СД — 16,8 % и 9,6 %, соответственно (Coresh J, 2007).

В июне 2011г были получены официальные результаты исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности комбинации симвастатина с эзетимибом у больных ХБП.

В исследование было включено > 9 тыс. больных ХБП. Для достижения снижения уровня ХС ЛНП на ~ 1 ммоль/л назначалась комбинированная терапия с использованием низкой дозы

статины (20 мг/сут. симвастатина) в сочетании с ингибитором всасывания ХС в кишечнике эзетимибом — 10 мг/сут.

За период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС ЛНП в группе, принимавшей симвастатин + эзетимиб, снизился в среднем на 0,85 ммоль/л; соответственно на 17 % уменьшилось число сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (n=526 [11,3 %] vs n=619 [13,4 %]; ОР — 0,83, при 95 % ДИ 0,74—0,94 (p=0,0021). Число ИМ или случаев коронарной смерти в группе симвастатина с эзетимибом снизилось незначительно по сравнению с группой плацебо (213 [4,6 %] vs 230 [5,0 %] соответственно; ОР — 0,92, 95 % ДИ 0,76—1,11 (p=0,37), но частота негеморрагических инсультов 131 [2,8 %] vs 174 [3,8 %] — ОР 0,75, 95 % ДИ 0,60—0,94 (p=0,01) и случаев реваскуляризации артерий 284 [6,1 %] vs 352 [7,6 %] — ОР 0,79, 95 % ДИ 0,68—0,93 (p=0,0036) уменьшились статистически достоверно. Риск миопатии в группе симвастатина с эзетимибом составил 2 случая на 10 тыс. больных в год: 9 (0,2 %) случаев vs 5 (0,1 %) в группе плацебо.

Таким образом, в исследовании SHARP, проведенном на популяции пациентов с ХБП на додиализной стадии, было показано, что применение комбинированной гиполипидемической терапии симвастатина с эзетимибом (фиксированной комбинации) в невысоких дозах приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (класс доказательств IIa).

На обсуждение экспертов был вынесен вопрос о том, может ли комбинированная терапия (статин+эзетимиб) с использованием статины в средних дозах у пациентов с ХБП рассматриваться в качестве терапии первого ряда и обладает ли комбинированная терапия преимуществом с точки зрения безопасности перед монотерапией статинами?

Эксперты пришли к заключению, что комбинированная терапия симвастатином 20 мг/сут. + эзетимибом 10 мг/сут. может рассматриваться в качестве терапии первого ряда у пациентов с ХБП, удовлетворяющим критериям включения в исследование SHARP: креатинин (Кр) сыворотки >150 мкмоль/л у мужчин и >130 мкмоль/л у женщин.

Эксперты отметили, что при назначении гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП, необходимо принимать во внимание фармакокинетические параметры гиполипидемических препаратов и необходимость коррекции доз при снижении СКФ (таблица 3).

Таким образом, у пациентов с ХБП аторвастатин и симвастатин характеризуются очевидными фармакокинетическими преимуществами. Однако, учитывая отсутствие необходимости коррекции доз эзетимиба, назначение комбинированной терапии у пациентов с ХБП (симвастатин + эзетимиб) с учетом данных исследования SHARP, представляется наиболее оптимальным решением.

Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику

Орлова Я.А.^{1*}, Макарова Г.В.², Михайлов Г.В.¹, Агеев Ф.Т.¹

¹НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК; ²Центральная поликлиника ФСБ РФ. Москва, Россия

В последнее время появились сообщения о наличии прямой связи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом в самых различных популяциях, включающих людей пожилого возраста, больных артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых людей из группы низкого кардиоваскулярного риска. ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска (ФР) развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, пока имеются подтверждения, что медикаментозное снижение ЧСС приводит к улучшению прогноза только

у больных ишемической болезнью сердца и с хронической сердечной недостаточностью. В отношении пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ситуацию трактуют неоднозначно. В представленном обзоре обсуждаются возможности использования различных типов ритмурежающей терапии в рамках первичной профилактики.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, первичная профилактика, β -адреноблокаторы, прогноз.

Поступила 13/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 89-95

Heart rate reduction as a therapeutic goal: focus on primary prevention

Orlova Yu.A.^{1*}, Makarova G.V.², Mikhailova G.V.¹, Ageev F.T.¹

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²Central Polyclinic, Federal Security Service. Moscow, Russia

Recently published studies have demonstrated a direct link between heart rate (HR) and prognosis across various populations and clinical groups, including elderly people, patients with arterial hypertension, myocardial infarction, and coronary artery stenting, overweight patients, or even young people with relatively low cardiovascular risk levels. HR is considered as an additional independent risk factor (RF) of cardiovascular disease (CVD). However, thus far, pharmaceutical HR reduction has been

demonstrated to improve prognosis only in patients with coronary heart disease or chronic heart failure. The results in CVD-free patients have been contradictory. The review discusses the potential of different HR-reducing therapeutic regimens, as a part of primary CVD prevention.

Key words: Heart rate, primary prevention, β -adrenoblockers, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 89-95

В настоящее время известно о наличии прямой связи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом в самых различных популяциях, включающих людей пожилого возраста, больных артериальной гипертензией (АГ), инфарктом миокарда (ИМ), пациентов после стентирования коронарных артерий (КА), лиц с избыточной массой тела (ИЗМТ) и даже у молодых людей из группы низкого кардиоваскулярного риска [1-4]. Более того, величина ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска (ФР) развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В течение последних десятилетий опубликовано более десятка эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах и регионах мира, которые подтверждают, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [5-7]. Был проведен анализ влияния частоты пульса на смертность от ССЗ и общую смертность (ОС) в выборке российских мужчин и женщин [8]. Всего были включены в анализ 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет. Наблюдение за смертностью составило в среднем 18 и 16 лет, соответственно. Результаты анализа показали, что даже после коррекции на все учтенные факторы, лица

с ЧСС > 80 уд/мин имели достоверно более высокий риск как ОС (отношение рисков (ОР) 1,29, 95 % ДИ=1,17-1,41 и ОР 1,30, 95 % ДИ=1,05-1,61, соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, 95 % ДИ=1,15-1,50 и ОР 1,63, 95 % ДИ=1,19-2,34), по сравнению с теми, кто имел ЧСС < 60 уд/мин. При сравнении выживаемости мужчин оказалось, что лица с ЧСС > 80 уд/мин живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС < 60 уд/мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2 года. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильна при ЧСС > 80 уд/мин.

Несмотря на то, что определение ЧСС является неотъемлемой частью обычной клинической практики, частота пульса далеко не всегда рассматривается врачами как ФР будущих сердечно-сосудистых катастроф. Обычно ЧСС принимают во внимание при токсическом зобе, при диагностике приобретенных и врожденных пороков сердца. ЧСС представляется врачам важным параметром при фибрилляции и трепетании предсердий (ФП и ТП) и иных эктопических аритмиях (наджелудочковой и желудочковой пароксизмальных тахикардиях). Не сомневаясь в значении ЧСС в перечисленных ситуациях, нельзя не учитывать того, что ЧСС является

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: orlova@cardio.ru

Тел.: (495) 414-69-70,

факс: (495) 414-66-12

[¹Орлова Я.А. (*контактное лицо) – заведующая консультативно-поликлиническим отделением, ²Макарова Г.В. – начальник кардиологического отделения, ¹Михайлов Г.В. – аспирант НДО, ¹Агеев Ф.Т. – руководитель НДО].

фактором, ухудшающим качество жизни (КЖ) и определяющим негативный прогноз у других категорий пациентов, обращающихся за медицинской помощью к терапевтам и кардиологам. В первую очередь это, безусловно, касается больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

У больных ИБС прямая зависимость между ЧСС в состоянии покоя и количеством развивающихся в дальнейшем сердечно-сосудистых катастроф была продемонстрирована в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) с участием 24913 пациентов, наблюдавшихся в среднем ~ 14 лет. Наибольшими риском смерти и частотой госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам характеризовались пациенты с ЧСС > 77 уд/мин. Высокая ЧСС оказалась также независимым предиктором первой (от начала наблюдения) госпитализации по поводу ХСН [9]. ЧСС ≥ 75 уд/мин была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом больных ИБС в исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevenzione) [10]. По результатам исследования BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [11] ЧСС ≥ 70 уд/мин является независимым предиктором развития ОИМ и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у этой категории пациентов.

При ХСН было показано, что ЧСС > 100 уд/мин теряет компенсаторный характер и должна расцениваться как предиктор декомпенсации сердечной деятельности в ближайшие сроки [12]. Связь увеличения ЧСС в покое с выживаемостью и количеством госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была подтверждена в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [13] и других исследованиях [14,15].

Некоторые авторы рассматривают ЧСС только маркером прогноза, отражающим степень (ст.) активации симпатoadреналовой системы (САС) [7,16]. В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что при введении поправок на “классические” ФР в большинстве эпидемиологических исследований ЧСС сохраняла значимую связь преимущественно с внезапной (аритмической) смертностью (ВС), которая в свою очередь строго ассоциирована с нарушениями вегетативной нервной системы (ВНС) [5,6]. Действительно, причинно-следственная связь дисбаланса ВНС с развитием ССО подтверждается положительными результатами целого ряда экспериментальных работ [17–19] и клинических исследований с β -адреноблокаторами (β -АБ) [20–22]. Об “утраченной выгоде” от назначения β -АБ свидетельствуют данные крупного исследования “Объединенный сердечно-сосудистый проект” (Cooperative Cardiovascular Project), в котором анализировали медицинскую документацию > 200 тыс. больных, перенесших ИМ. В нем было показано, что даже если β -АБ назначали больным с относительными противопоказаниями к их использованию, то это приводило к снижению смертности по сравнению с такими же больными, которым эти препараты не назначали [23].

Однако существует и другая гипотеза — ЧСС обладает дополнительным собственным, не связанным с ВНС влиянием на прогноз пациентов с ССЗ. Частота сердечного ритма является ключевым фактором, определяющим потребление кислорода миокардом, а снижение этого

показателя, как известно, повышает ишемический порог [24]. Помимо этого, ЧСС определяет время диастолического наполнения желудочков. Кровоснабжение миокарда происходит во время диастолы и увеличение ее продолжительности приводит к повышению коронарной перфузии [25]. Есть данные, что учащение сердечного ритма, за счет формирования неблагоприятного гемодинамического профиля, может увеличивать вероятность разрыва атеросклеротической бляшки (АБ) [26]. В последние годы накопилось значительное число доказательств прямого влияния ЧСС на прогрессирование коронарного атеросклероза [27–31]. Наблюдали ассоциацию минимальной или средней частоты пульса при суточном мониторировании с общей тяжестью коронарного атеросклероза у молодых больных, и эта связь была независимой от классических ФР [29,30]. В экспериментальных исследованиях на приматах было показано, что кормление обезьян насыщенными жирными кислотами приводило к повышению ЧСС и в 2 раза более интенсивному развитию атеросклероза по сравнению с животными с низкой ЧСС [28]. В Tromso Study изучалась связь между ЧСС и содержанием холестерина (ХС) в плазме у > 19 тыс. женщин и мужчин в возрасте 12–59 лет [32]. У лиц обоего пола было обнаружено, что соответственно росту ЧСС прогрессировало увеличение уровня общего ХС (ОХ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Авторы исследования предположили, что наблюдаемое соотношение между ЧСС и уровнем липидов может зависеть от нейроэндокринных факторов, влияющих и на функцию сердечно-сосудистой системы и на метаболизм липидов. Однако есть и другие гипотезы, основанные на выявлении взаимосвязи ЧСС и артериосклероза. Как известно, само повышение артериальной ригидности является предиктором ССЗ и смертности при различных заболеваниях и в общей популяции [33–37]. У животных с гиперлипидемией, индуцированной холестерин-содержащей диетой, повышается жесткость магистральных сосудов [38], а снижение уровня липидов крови приводит к уменьшению их ригидности [39]. Большинство результатов популяционных исследований, несмотря на отсутствие полного согласия, свидетельствуют о наличии прямой связи жесткости артерий с уровнем ОХС, ТГ и ЛНП и обратной связи с ЛВП [40,41]. Таким образом, есть основания полагать, что повышение уровня липидов может влиять на скорость сердечного ритма через повышение жесткости артерий, т. е. увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) может способствовать росту ЧСС. Неоднородная эластичность сосудистого русла и наличие разветвлений артерий способствует формированию отраженных пульсовых волн (ПВ). Распространяясь ретроградно, они могут усиливать или гасить антеградные волны. Нарушение растяжимости сосудистого русла приводит к увеличению импеданса (периферическое сопротивление для пульсирующего потока) и возрастанию уровня работы, которую сердце должно совершить, чтобы продвигать кровь по сосудистой системе. Компенсаторный рост ЧСС уменьшает импеданс и дополнительную нагрузку на сердце по преодолению периферического сопротивления [42]. Этот механизм может частично объяснить положительную связь между артериосклерозом и ЧСС. С другой стороны, само увеличение ЧСС может способствовать прогрессированию артериальной жесткости. Структура сосудистой стенки является упруго-вязкой,

т. е. ее сопротивление деформации (жесткость) растет при увеличении скорости деформации (ускорение сердечного ритма) [43]. Однако связь увеличения СПВ параллельно увеличению ЧСС продемонстрирована не только в “одномоментных” популяционных исследованиях [44,45], но и при длительном наблюдении за больными. Было показано, что у пациентов с ЧСС < 60 уд/мин ежегодный прирост СПВ был в 2 раза меньше, чем у больных с ЧСС > 75 уд/мин. Эта разница была еще более выражена у больных АГ — 4,9 см/с/год vs 29,0 см/с/год [46]. Согласно собственным данным, ЧСС также вошла в число параметров, детерминирующих артериальную жесткость [47]. Связующим звеном между ЧСС и состоянием магистральных артерий могут являться нарушение функции эндотелия и окислительный стресс [48–50]. В настоящее время есть достаточно оснований считать, что нарастание ригидности артерий и увеличение ЧСС оказывают взаимное потенцирующее влияние и синергично усиливают негативное воздействие на кислородный баланс миокарда, реализуя, таким образом, свой вклад в развитие ССО.

Гипотеза “ВНС-независимого” влияния ЧСС на развитие ССО теоретически может быть проверена при использовании ритмурежающих препаратов, не обладающих влиянием на симпатическую активность. Недигидроперидиновые антагонисты кальция (АК) не используются у пациентов с ХСН, т. к. они могут усугублять последнюю и ухудшать выживание таких больных [51,52]. При этом у пациентов с ИБС и АГ они продемонстрировали не менее выраженное положительное влияние на прогноз, чем β -АБ [53,54]. Надо отметить, что полного параллелизма между снижением ЧСС и улучшением прогноза больных ИБС и АГ не было. В исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [55] через 24 мес. лечения атенолол показал более выраженный хронотропный эффект чем верапамил — 69,2 vs 72,8 уд/мин ($p < 0,001$), при этом снижение риска развития осложнений было идентичным — на верапамиле на 9,67 % (35/1000 пациенто-лет) vs 9,88 % на атенололе (36/1000 пациенто-лет), 95 % ДИ=0,90–1,06 ($p = 0,62$). Однако в экспериментальных и клинических исследованиях [56–58] показано, что АК также оказывают существенное влияние на ВНС и имеют другие системные эффекты, т. е. не могут служить оптимальной моделью для оценки сепаратного влияния ЧСС на прогноз. Только появление нового препарата ивабрадина, блокатора ионных I_f -токов пейсмекерных клеток синоатриального узла [59], обладающего прямым ритмурежающим действием и не имеющего гемодинамических и нейрогуморальных эффектов, дало шанс оценить самостоятельное влияние ЧСС на ССЗ и смертность. Существенным аргументом в пользу “ВНС-независимого” влияния ЧСС на прогноз могут рассматриваться результаты исследований BEAUTIFUL [11] и SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with I_f inhibitor Ivabradine Trial) [14]. Прямое урежение сердечного ритма в группе с ЧСС > 70 уд/мин привело к снижению коронарных событий у больных ИБС на 22 % ($p = 0,023$), фатальных и нефатальных ОИМ на 36 % ($p = 0,001$) и коронарных реваскуляризаций на 30 % ($p = 0,016$) [60]. В результате добавления ивабрадина к стандартной терапии больных ХСН первичная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть и госпитализацию по поводу СН, снизилась на 18 % ($p < 0,0001$), смертность от ХСН на 26 % ($p = 0,014$) [14]. Справедливости ради следует указать, что, несмотря на значимое снижение ЧСС, ни в одном из этих исследований не было получено досто-

верного влияния ивабрадина на ОС и сердечно-сосудистую смертность, в отличие от близких по дизайну исследований с β -АБ [13,61–63]. Вероятно, стратегия “прямого урежения ритма” вместе с приобретенными преимуществами в отношении побочных эффектов (ПЭ), уступает β -АБ по эффективности влияния на сердечно-сосудистую и ОС, за счет отсутствия балансирующего действия на ВНС. В исследовании INITIATIVE (INternational TrIal of the AnTi-anginal effects of Ivabradine compared to atenolol) ивабрадин показал себя не хуже (“noninferior”) одного из наименее эффективных β -АБ атенолола [64]. Однако надо заметить, что и в исследовании BEAUTIFUL и в исследовании SHIFT ивабрадин назначали не в альтернативу β -АБ, а в дополнение к ним.

В настоящее время не вызывает сомнений, что снижение ЧСС приводит к улучшению прогноза пациентов с ИБС и ХСН [11,13,14,21,60,63]. Однако в отношении пациентов без ССЗ ситуация трактуется неоднозначно.

В рамках Фремингемского исследования был выполнен анализ влияния увеличения ЧСС на смертность у 4530 больных АГ. Длительность наблюдения достигала 36 лет. Было отмечено, что увеличение ЧСС на каждые 10 уд/мин сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности в 1,68 и в 1,70 раза у женщин и мужчин, соответственно (95 % ДИ=1,08–2,67), повышение ОС в этом случае составило 2,14 и 2,18 раза у женщин и мужчин, соответственно (95 % ДИ=1,59–2,88) [65]. Близкие результаты были получены и в других исследованиях на популяции пациентов с АГ [66]. Но сама по себе связь повышения какого-либо параметра с прогнозом автоматически не означает, что его снижение приведет к уменьшению риска развития ССО.

В различных исследованиях были получены данные о том, что физические тренировки (ФТ) способствуют урежению сердечного ритма, снижению активности ВНС и улучшению прогноза [67–69], однако убедительные свидетельства снижения смертности у пациентов без ССЗ на фоне медикаментозного уменьшения ЧСС к настоящему времени не получены.

Ретроспективное когортное исследование, включившее 5977 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) > 50 лет, показало, что применение β -АБ у этой категории пациентов снижает ОС на 22 % (ОР=0,78; 95 % ДИ=0,67–0,92) независимо от наличия у них ССЗ и приема других сердечно-сосудистых препаратов [70]. Надо отметить, что в этом исследовании 88 % пациентов получали кардиоселективные β -АБ. Однако анализ связи выживаемости пациентов с динамикой ЧСС на фоне терапии в этой работе не представлен.

Противоположные данные получены в ряде исследований на популяции с АГ. В мета-анализе в 2004г с участием 6825 пациентов было показано, что атенолол в сравнении с плацебо не уменьшал риск ОС и сердечно-сосудистой смертности, несмотря на то, что в группе β -АБ имело место достоверное снижение АД и ЧСС [71]. В продолжении этого исследования атенолол сравнивался с другими антигипертензивными препаратами (АГП) ($n = 17671$). ОС была достоверно выше на атенололе и имела тенденция к росту сердечно-сосудистой смертности.

В мета-анализе, опубликованном в 2005г, был выполнен отдельный анализ влияния на развитие ССО для атенолола и других β -АБ [72]. Наиболее очевидные различия в сравнении с другими АГП по риску инсульта (МИ) продемонстрированы для атенолола — 26 %; 95 % ДИ 15–38 %

($p < 0,0001$) ($n = 56301$); для β -АБ в смешанных испытаниях различия были в 3 раза менее выраженные и статистически незначимые — 9 %; 95 % ДИ = 2–21 % ($p = 0,13$) ($n = 33971$). В подгруппе пациентов, принимающих только другие β -АБ (не атенолол) ($n = 9004$), случаев МИ зарегистрировано недостаточно для статистических выводов.

При анализе причин более низкой эффективности β -АБ, по сравнению с другими АГП, большинство авторов [72–74] называют их неполный гемодинамический эффект: снижение, главным образом, периферического АД при недостаточном воздействии на центральное кровообращение; менее выраженное влияние на жесткость магистральных сосудов и, как следствие, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ).

Связь параметров аортальной гемодинамики с развитием ССО и негативное влияние атенолола на уровень центрального давления получили подтверждение в исследовании САФЕ (Conduit Artery Function Evaluation) [75]. На фоне терапии “амлодипин+периндоприл” было обнаружено достоверное снижение комбинированной конечной точки (все сердечно-сосудистые события, процедуры реваскуляризации и развитие почечной недостаточности) на 16 % более выраженное, чем в группе “атенолол+бендрофлуметиазид”. При этом наибольший вклад в формирование этого различия внесли показатели центрального давления. Анализ формы ПВ показал, что в группе “атенолол + бендрофлуметиазид” амплитуда отраженной ПВ и соответственно индекс аугментации (ИА) были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и периндоприл. Одной из причин возникновения такого феномена авторы исследования называют непропорциональное удлинение фаз сердечного цикла на фоне урежения ритма и, как следствие, смещение отраженной волны из диастолы, в позднюю систолу. Кроме того, раннее возвращение ретроградной волны, увеличивающее центральное давление в аорте и гемодинамическая нагрузка на органы-мишени, было обусловлено более близким к сердцу расположением “точек отражения” из-за сохранения высокого периферического сосудистого сопротивления в группе атенолол+диуретик. Последний факт дал основание предполагать, что другие β -АБ, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами, не будут оказывать негативного влияния на центральное давление. В прямом сравнительном исследовании “head-to-head” с другим представителем этой группы — дилевалолом [76], был выявлен негативный эффект атенолола на показатели центрального давления, при сходном снижении ЧСС и АД на плечевой артерии. Подобные данные получены при ретроспективном анализе влияния атенолола и β -АБ с вазодилатирующим действием (небиволол+карведилол) на давление в аорте и ИА у больных АГ [77]. Показано, что при одинаковом снижении АД на плечевой артерии, небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) в большей степени снижал центральное АД с 51 ± 2 до 35 ± 2 мм рт.ст., ($p < 0,01$) в сравнении с атенололом с 54 ± 3 до 43 ± 3 мм рт.ст., ($p < 0,05$), при этом только небиволол достоверно снижал ИА (рисунок 1). Выявленные преимущества небиволола авторы связывают с его дилатирующим действием на мелкие сосуды, опосредованное через повышение локального синтеза NO [78].

Учитывая то обстоятельство, что подавляющее большинство негативных данных относительно использования β -АБ в рамках первичной профилактики получено в исследованиях с атенололом, необходимо рассмотреть межклассовые различия β -АБ и в отношении их влияния на эластич-

ность магистральных сосудов. В частности, высказано предположение [73], что отсутствие у атенолола механизма прямого воздействия на жесткость артерий может быть причиной его меньшего влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с лозартаном в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [79] и отсутствии преимуществ перед плацебо в исследовании MRC (Medical Research Council) [80]. Однако атенолол проиграл и в сравнительных исследованиях с представителями своего класса. В исследовании на животных было показано [73], что внутриапериартеральная инфузия небиволола снижает СПВ в подвздошной артерии на 6 ± 3 % ($p < 0,001$) при неизменном срАД (-1 ± 3 мм рт.ст. ($p = 0,1$)). В той же ситуации атенолол приводил к значимому уменьшению срАД (-5 ± 3 мм рт.ст. ($p < 0,01$)), не оказывая значимого влияния на СПВ ($p = 0,11$). Разницы в динамике ЧСС между препаратами не было. Подтверждением эндотелий-зависимого механизма влияния небиволола на артериальную жесткость было ослабление его воздействия на СПВ при параллельном введении ингибитора NO-синтазы N^G-мометил-L-аргинина ($p = 0,003$).

Подводя итоги вышесказанному, приняв во внимание данные мета-анализов [71,72] и отдельных исследований [81,82], необходимо констатировать, что подавляющее большинство негативных данных относительно использования β -АБ в рамках первичной профилактики ССО получено именно при применении атенолола. Известные различия между β -АБ не позволяют переносить результаты работ, полученные с атенололом на другие препараты этой группы. Основными свойствами, ответственными за внутриклассовые различия между β -АБ, при равном воздействии на ЧСС и периферическое АД, могут являться их неодинаковое влияние на параметры аортальной гемодинамики и жесткость магистральных сосудов. Есть достаточно доказательств того факта, что эффективность и безопасность селективных β_1 -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами может быть существенно выше, чем у атенолола [76,83]. Именно эти положения закреплены в российских рекомендациях по лечению АГ [84,85].

Говоря о ритмурежающих АК, надо отметить, что имеются немногочисленные данные об их влиянии на артериальную жесткость и показатели центрального давления. В исследовании [86] верапамил приводил к достоверному снижению СПВ и центрального систолического давления. Данные о его влиянии на ключевой параметр аортальной гемодинамики — ИА — в литературе отсутствуют. В 2010г в Br Med J было опубликовано исследование ($n = 1305$), в котором анализировалось влияние на развитие МИ и ИМ различных типов комбинаций диуретиков с другими АГП [87]. Сочетание “верапамил+диуретик” увеличивало риск развития ИМ в 2,24 раза (95 % ДИ = 1,33–3,77) в сравнении с терапией “атенолол+диуретик”, различия по частоте МИ отсутствовали. Безусловно, делать решающие выводы на основании относительно небольшого исследования, имеющего дизайн “случай-контроль”, невозможно. Безопасность и эффективность препаратов этой группы для использования в рамках первичной профилактики требует дальнейшего изучения.

Применяя препараты с ритмурежающим действием у пациентов без ССЗ, врач неизбежно задается вопросом о безопасном пределе снижения ЧСС. В мета-анализе [88], включившем 68220 пациентов с АГ, было показано, что при практически равном снижении АД, в группе β -АБ уменьшение ЧСС к концу лечения составило 12 %

в сравнении с группой других АГП. В этом анализе не было выявлено различий по ОС и сердечно-сосудистой смертности между сравниваемыми стратегиями лечения – 7,0 % в группе β-АБ vs 6,7 % в группе сравнения (ОР=1,01; $p=0,870$) и 3,3 % vs 3,0 % (ОР=1,05; $p=0,615$), соответственно. Однако между ЧСС, достигнутой в группе β-АБ к концу испытания, и риском ОС отмечена обратная линейная связь ($r = -0,51$; $p < 0,0001$) и еще более тесная корреляция была выявлена для ЧСС и сердечно-сосудистой смертности ($r = -0,61$; $p < 0,0001$). Другими словами, чем более выражено было снижение ЧСС в конце исследования, тем больше возрос риск сердечно-сосудистых событий. В последующих исследованиях этих же авторов был проведен детальный анализ уровня снижения ЧСС с развитием ССО пациентов после ОИМ и был выявлен нелинейный характер этой зависимости, т. е. снижение ЧСС < 60 уд/мин меняло связь с ССО с прямой на обратную [89]. В исследовании INVEST [55], включившем пациентов с АГ и ИБС, при анализе связи ССО с ЧСС было обнаружено, что она носит J-образный характер, т. е. если ЧСС > 59 уд/мин эта зависимость носит прямой характер (“чем ниже, тем лучше”), а при снижении ЧСС < 59 уд/мин риск ССО увеличивается (рисунок 2).

В заключении необходимо отметить, что в настоящее время существование прямой связи между ЧСС и риском развития ССО является очевидным. Однако пока нет достаточных оснований для того, чтобы считать снижение ЧСС целью медикаментозной терапии в рамках первичной профилактики. Это направление требует дальнейшего изучения, т. к. вполне вероятно, что “ритмурежающая стратегия” предупреждения ССО в значительной степени скомпрометирована использованием в большинстве исследований атиенолола и “избыточным” снижением ЧСС.

Тем не менее, эти обстоятельства не являются причиной для ограничения применения препаратов, обладающих отрицательным хронотропным действием при наличии показаний к их использованию, в первую очередь при тахикардиях и АГ. В рекомендациях European Society of Hypertension 2009 было заявлено, что “ритмурежающая стратегия” предупреждения ССО в значительной степени скомпрометирована использованием в большинстве исследований атиенолола и “избыточным” снижением ЧСС.

Учитывая J-образный характер зависимости развития ССО от снижения ЧСС в покое, описанный в ряде исследований, для обеспечения максимальной безопасности лечения, на наш взгляд, не стоит переходить границу в 60 уд/мин при использовании ритмурежающих средств

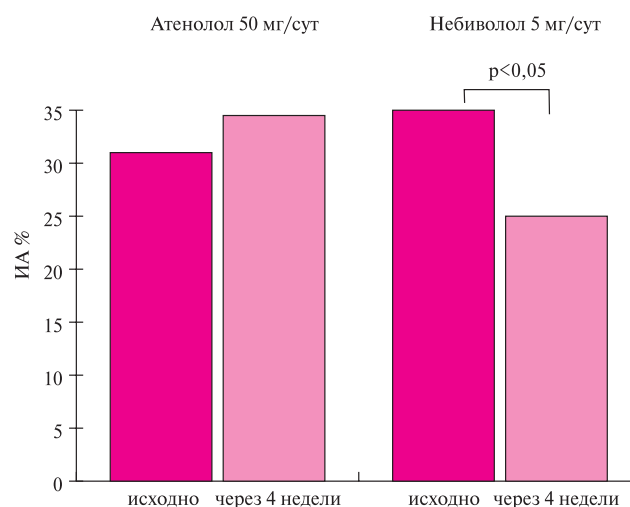


Рис. 1 Влияние терапии атиенололом и небивололом на ИА систолической волны в аорте [78].

Сокращения: ИА – индекс аугментации.

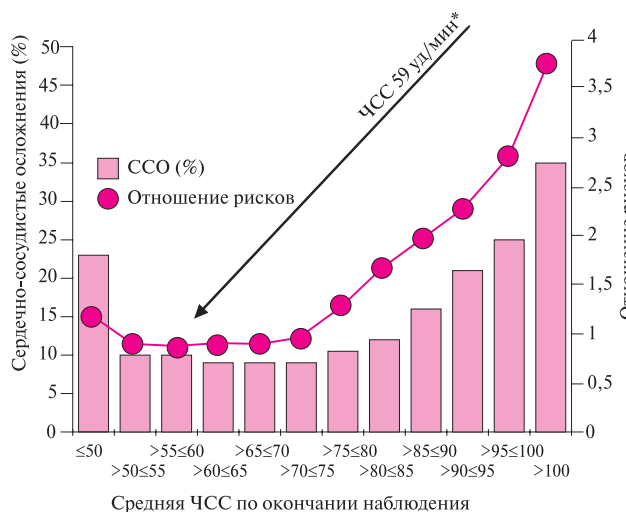


Рис. 2 INVEST: взаимоотношение между ЧСС покоя и сердечно-сосудистыми осложнениями у больных АГ+ИБС [55].

Примечание: * Средняя ЧСС исходно 75,7 уд/мин. Самый низкий % ССО (смерть+ОИМ+ОИМК) при ЧСС 59 уд/мин.

Сокращения: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОИМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в рамках первичной профилактики ССО. Ограниченность данных о влиянии этих препаратов на смертность больных без ССЗ требует при выборе лекарственного средства учитывать данные о соотношении “эффективность/безопасность” препарата, влияние на параметры центрального давления и состояние органов-мишеней.

Литература

- DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *JACC* 1997; 30: 1104-6.
- Bramah N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2001; 6(4): 313-31.
- Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91:1258-63.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1489-94.
- Tverdal A, Hjellevik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J* 2008; 29(22): 2772-81.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif IC. Long term prognostic

- value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
10. Marchionni R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22(22): 2085-103.
 11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in the patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
 12. Chierchia S, Zingarelli A. Clinical interest of heart rate reduction in heart failure. Selective and Specific If inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N. Singh and Paul M. Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins, 2003
 13. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. CIBIS II Investigators. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
 14. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
 15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 16. Julius S. Corcoran lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-93.
 17. Corr PB, Gillis RA. Effect of autonomic neural influences on the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Am Heart J* 1975; 89(6): 767-74.
 18. Lujan HL, Palani G, Zhang L, DiCarlo SE. Targeted ablation of cardiac sympathetic neurons reduces the susceptibility to ischemia-induced sustained ventricular tachycardia in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(5): H1330-9.
 19. Nayate A, Moore SA, Weiss R, et al. Cardiac damage after lesions of the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(2): R272-9.
 20. Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. Multicentre international study: supplementary report. *Br Med J* 1977; 13;2(6084): 419-21.
 21. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-9.
 22. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2009; 112(2): 144-50.
 23. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 20; 339(8): 489-97.
 24. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J Jr. Mechanisms of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987; 60: 738-46.
 25. Di Francesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine. *Drugs* 2004; 64: 16: 1757-65.
 26. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
 27. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
 28. Kaplan PA, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: Suppl 2: S100-2.
 29. Perski A, Hanstan A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369-73.
 30. Perski A, Olsson G, Landou C, et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123: 606-9.
 31. Kaplan PA, Manuck SB, Adams MR, et al. Propranolol inhibits coronary atherosclerosis in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987; 76(1): 1364-72.
 32. Bona KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1992; 86: 394-405.
 33. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
 34. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients Hypertension 2001; 37: 1236-41.
 35. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
 36. Stefanadis C, Dornellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2001; 22(2): 181.
 37. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69: 815-22.
 38. Pynadath TI, Mukherjee DP. Dynamic mechanical properties of atherosclerotic aorta. A correlation between the cholesterol ester content and the viscoelastic properties of atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis* 1977; 26(3): 311-8.
 39. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, et al. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovasc Res* 1984; 47(3): 425-32.
 40. Miyai N, Arita M, Miyashita K, et al. The influence of obesity and metabolic risk variables on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adolescents. *J of Hum Hypertension* 2008; 12: 1-7.
 41. Imanishi R, Seto S, Toda G, et al. High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Presence of Coronary Artery Disease in Men. *Hypertension Research* 2004; 27(2): 71-8.
 42. Milnor WR. Pulsative blood flow. *New Engl J Med* 1972; 287: 27-34.
 43. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения: Пер. с англ. Под ред. С.А. Регирера и В.М. Хаютина. Изд. "Мир". Москва 1981.
 44. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
 45. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
 46. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-7.
 47. Орлова Я.А., Макарова Г.В., Яровая Е.Б., Нуралиев Э.Ю., Агеев Ф.Т. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. *Сердце* 2009; 2(46): 98-103.
 48. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* 2008; 117(18): 2377-87.
 49. Kope G, Podolec P, Podolec J, et al. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis* 2008; 204: 250-4.
 50. Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J* 2005; 57(3): 226-32.
 51. Poole-Wilson PA. ACE-inhibitors and calcium antagonists in patients after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacology* 1996; 28 (Suppl. 2): 25-30.
 52. The Danish study group on verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT-II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.

53. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. for the INVEST Investigators. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
54. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, et al. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies *Am J Cardiol* 2000; 86: 275-9.
55. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29(10): 1327-34.
56. Murakami M, Ohba T, Xu F, et al. Modified sympathetic nerve system activity with overexpression of the voltage-dependent calcium channel beta3 subunit. *J Biol Chem* 2008; 283(36): 24554-60.
57. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Effects of ketanserin, verapamil and diltiazem on vascular sympathetic nerve activity in hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 Suppl 1: 435-40.
58. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, et al. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 687-92.
59. Di Francesco D. If inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl. G): 19-25.
60. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
61. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
62. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
63. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bhm M, et al. SENIORS Investigator. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *JACC* 2009; 53(23): 2150-8.
64. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
65. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
66. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21.
67. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 793-801.
68. Karvonen MJ. Physical activity in work and leisure time in relation to cardiovascular diseases. *Ann Clin Res* 1982; 14 (Suppl 34): 118-23.
69. Hamer M, Ingle L, Carroll S, Stamatakis E. Physical Activity and Cardiovascular Mortality Risk: Possible Protective Mechanisms? *Med Sci Sports Exerc* 2011.
70. Short PM, Lipworth S, Elder D, et al. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
71. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
72. 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.
73. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44(3): 305-10.
74. Asmar R, London G, O'Rourke M, Safar ME. Improvement of blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low dose Perindopril/Indapamide combination in hypertensive patients; a comparison with Atenolol. *Hypertension*. 2001; 38: 922-6.
75. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
76. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of dilevalol in hypertension. *Hypertension* 1989; 14(1): 14-21.
77. Polnia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010; 15(5): 235-9.
78. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21: 663-7.
79. Fyhrquist F, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy *Hypertension* 2005; 45: 580-5.
80. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
81. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd 2005.
82. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
83. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(1): 35-44.
84. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (Приложение 2).
85. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
86. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, et al. Changes in Arterial Structure and Function Under Trandolapril-Verapamil Combination in Hypertension. *Stroke* 1999; 30: 1056-64.
87. Boger-Megiddo I, Heckbert SR, Weiss NS, et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ* 2010; 25(340): 103.
88. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *JACC* 2008; 52: 1482-9.
89. Bangalore S, Messerli FH, Ou F-S, et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(5): 552-60.
90. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.

Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы

Михин В.П.^{1*}, Поздняков Ю.М.², Хлебодаров Ф.Е.³, Кольцова О.Н.³

Кафедра внутренних болезней Курского государственного медицинского университета¹, Курск;
Московский областной кардиологический центр на базе МУ “ГКБ”², Жуковский; Госпиталь
Медсанчасти УВД по Курской области³, Курск, Россия

В обзоре обсуждаются преимущества и различные аспекты применения нового кардиопротектора милдроната в кардиологии. Приведена информация о самых последних исследованиях с применением милдроната в комплексной терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, а также в реабилитационном периоде после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: милдронат, стабильная стенокардия, реабилитация.

Поступила 17/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 96-103

Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives

Mikhin V.P.^{1*}, Pozdnyakov Yu.M.², Khlebodarov F.E.³, Koltsova O.N.³

Internal Disease Department, Kursk State Medical University¹, Kursk; Moscow Region Cardiology Centre, City Clinical Hospital², Zhukovsky; Kursk Region Ministry of Interior Hospital³, Kursk, Russia

The review discusses the benefits and various practical aspects of the new cardioprotector mildronate use in cardiology. The latest evidence on the mildronate role in complex therapy of patients with stable angina, or patients in the rehabilitation period after myocardial infarction, is summarised.

Key words: Mildronate, stable angina, rehabilitation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 96-103

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации (РФ). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 35,9 % смертей среди мужчин и 38,2 % — среди женщин. Показатели смертности в России от ССЗ в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [1,2]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения, то в РФ наблюдался до 2008г рост указанных параметров и лишь в последние 2 года регистрируется их незначительное снижение, наряду с “омоложением” ССЗ [3-7]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68 %) и мозговой инсульт (МИ) (27 %), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ), непосредственный вклад которой в смертность от ССЗ у лиц среднего возраста составляет > 40 %, т. к. высокое артериальное давление (АД) в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз — от МИ [2,8-10].

Несмотря на появление новых антиангинальных и антигипертензивных препаратов (АГП), постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет ~ 59 % от числа больных — 53 % мужчин и 63 % женщин), эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [2,3,11]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной

и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001г Правительственная программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ” предусматривает создание новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [12].

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

В основе формирования клинических и морфофункциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства: нитраты, антагонисты кальция (АК) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий, и тем самым снижающих потребность миокарда в кислороде, путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [13]. Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [14,15]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи АТФ, промежуточных

субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, т. к. указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [16].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, в результате чего угнетается более кислород-потребный путь синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) из СЖК. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется, из расчета на одну молекулу АТФ, на 30 % кислорода меньше, чем для окисления СЖК, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17-20].

Другим представителем этой группы является милдронат (Милдронат®, Гриндекс, Латвия и Фармстандарт, Россия), блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт СЖК в митохондрии [21-24]. При этом, в отличие от триметазидина, при приеме Милдроната в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма СЖК, предшествующих их β -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободно-радикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [25].

Активация свободно-радикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [14,26-29]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота (NO), уменьшая чувствительность NO-и барорецепторов сосудистой стенки. Свободно-радикальная модификация липопroteидов низкой плотности (ЛНП) и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [5,23,30,31]. В этой связи следует учитывать, что, на первый взгляд, незначительные повышения уровня легкоокисляемых перекисно-модифицируемых липидов приведет к усугублению дисбаланса про- антиокислительной системы организма при ИБС.

Таким образом, Милдронат является метаболически более "чистым" препаратом, не "загрязняющим" митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать препарат при острой ишемии, хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при АГ сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функций желудочка с последующим развитием СН [32-36].

Проведенные клинические исследования в этой области показали эффективность цитопротектора

Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, оказывали положительное действие на физическую толерантность, уменьшали клиническое проявление стенокардии [37-45].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия (ЭД), следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при АГ, что создает условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности АГП, развития атеросклеротического поражения артериального русла [24,46-51]. В настоящее время под ЭД понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелий-зависимым вазодилаторам, в первую очередь, к NO [52,53]. ЭД, ведущая к ремоделированию сосудистой стенки при АГ, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопroteидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) [54].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет NO. Он является самым мощным эндогенным вазодилатором. Воздействуя на гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [37,55-59]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации NO [60]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни (ГБ) сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) — высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [61-64].

В развитии ЭД и последующее ремоделирование сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободно-радикального окисления. Развитие ЭД при ГБ сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленным воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [65-70], поэтому коррекция свободно-радикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения АГ и ЭД.

В этой связи для коррекции ЭД и торможения процессов свободно-радикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, т. к. наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать ацетилхолиновые рецепторы. В результате активизируется синтез NO, что обуславливает вазопротективный и антиокислительный эффекты Милдроната [10,25,71-75].

Установлено, что Милдронат уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали выполненные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при ГБ в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению числа лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность

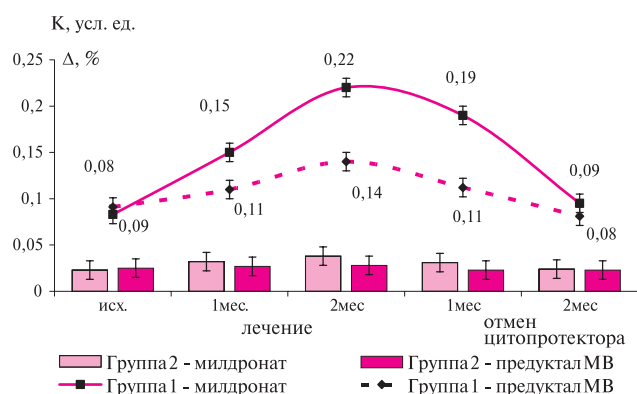


Рис. 1 Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (гр. 1) и выраженной (гр. 2) исходной ЭД на фоне антиангинальной терапии в сочетании с Милдронатом либо триметазидином.

к физической нагрузке (ТФН). Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении ХСН, ИМ, ишемического МИ [21,25,43,73,76-82].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых, комплексных, рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных с ССЗ.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [60,83] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные β -адреноблокаторы (β -АБ), пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут., статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали принимать в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиангинальную эффективность проводимой терапии, значимо снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах зависимость между сокращением частоты ангинозных приступов и потребностью в сублингвальных нитратах отсутствовала (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут. и 1000 мг/сут.) [84].

Включение Милдроната в комплексную терапию сопровождалось приростом ТФН при ВЭМ пробе, в частности, пороговая мощность увеличилась на 26 %.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности ЭД — коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рисунок 1), установлено, что значение К достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе увеличивался с $7,7 \pm 0,5$ % до лечения до $9,4 \pm 0,3$ % ко 2 мес. терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью ЭД (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе $< 3,0$) препарат не оказывал выраженного влияния на коэффициент ЭД и прирост диаметра артерии. Препарат

сравнения триметазидин (70 мг/сут.) не оказывал ощутимого влияния на параметры ЭД при любых ее степенях.

При оценке динамики параметров ЭД у больных стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы ($r=0,756$, $p<0,05$). В тоже время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO-нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией сочеталось со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация диеновых конъюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-месячной терапии Милдронатом сократилась на 35 %.

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного, международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования — МИЛСС II (Милдронат и Стабильная Стенокардия) [85], в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни (КЖ) пациента. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности терапии Милдронатом (1000 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией в отношении симптомов ИБС при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами «Качественной клинической практики» (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов Европейского союза о I-IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах четырех стран — Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовали 278 пациентов обоего пола с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II-III ФК по классификации Канадского общества кардиологов. Период исследования составил 13 мес.: 4 нед. подготовительного периода и 12 мес. рандомизированной терапии — двойной слепой метод лечения. Основным объективным методом изучения ТФН была выбрана велоэргометрия (ВЭМ).

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение: β -АБ, ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина — АРА). Через 12 мес. терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило $55,05 \pm 88,01$ секунды и $7,78 \pm 13,90$ W в гр. пациентов, принимавших Милдронат, и $0,79 \pm 68,21$ сек и $0,10 \pm 12,40$ W в гр. получавших плацебо — различия между гр. были значимыми для обоих показателей ($p<0,001$).

Через 12 мес. время до возникновения депрессии сегмента ST на ≥ 1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с $425,63 \pm 160,97$ до $483,83 \pm 193,99$ сек и с $460,50 \pm 155,51$ до $490,50 \pm 207,27$ сек, в то время как в гр. плацебо — с $398,98 \pm 45,75$ до $425,98 \pm 159,12$ сек и с $443,29 \pm 148,23$ до $443,06 \pm 168,91$ сек (т. е. практически не изменилось), различия между гр. были статистически значимы ($p=0,01$ и $p=0,044$).

При длительном применении в течение 12 мес. Милдронат хорошо переносился больными, не было

выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает ТФН, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает КЖ пациентов.

Способность Милдроната повышать эффективность антиишемической терапии и улучшать КЖ у больных хронической ИБС подтверждено целым рядом исследований [86].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании больных с некоронарной локализацией атеросклероза исследовались 62 больных с периферической болезнью артерий, имеющих признаки перемежающейся хромоты [87], которые в течение 6 мес. принимали Милдронат (1000 мг/сут.) и лизиноприл, установлено, что Милдронат увеличивал абсолютное и начальное расстояние до появления признаков перемежающейся хромоты, улучшал функциональное состояние скелетной мускулатуры, прежде всего нижних конечностей.

Клинической реализацией перспектив использования цитопротекторов у больных АГ явилось открытое, рандомизированное исследование, посвященное оценке сравнительной эффективности Милдроната (750 мг/сут) либо триметазидина (70 мг/сут) при АГ, оптимизации процессов деремоделирования органов-мишеней и повышению антигипертензивной активности ИАПФ [88]. Шестимесячная комплексная терапия Милдронатом приводила к более выраженному уменьшению ТКИМ (на 16,2 %) в отличие от триметазидина (на 9,7 %) и монотерапии эналаприлом (9,5 %), ускоряло деремоделирование левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) к 6-му мес. лечения Милдронатом снизился на 16,8 %, а в группах сравнения снижение составило, 10,4 % и 10,6 %, соответственно, улучшала диастолическую функцию ЛЖ за счет повышения максимальной скорости пика (Е) раннего трансмитрального потока и сокращала время изоволиметрического расслабления ЛЖ (ВИВР) в отличие от групп сравнения.

Применение Милдроната в большем числе случаев способствовало нормализации суточного профиля (СП) АД, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для САД и ДАД, что сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы и более ранним и выраженным снижением концентрации липопероксидов в крови при использовании Милдроната.

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении АГ. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при АГ (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, инициирующих эндотелиальную дисфункцию (ЭД), ангиопатию, склеротическое поражение артериального русла, ремоделированию ЛЖ с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитием ХСН. Учитывая способность цитопротекторов позитивно воздействовать на развитие ключевых

патологических механизмов формирования поражения органов мишеней (ПОМ), применение цитопротекторов при АГ представляется актуальным.

Особое значение цитопротекторы, в частности Милдронат, приобретают в первичной профилактике ССЗ у женщин в климактерическом периоде и менопаузе. Развивающийся в этой ситуации дефицит эстрогенов снижает секрецию эндотелиального NO, инициируя вазоспастические реакции, атерогенез, а также стимулирует свободнорадикальные процессы за счет избыточного окисления СЖК при гипоестрогенных дислипидемиях (ДЛП) и висцеральном ожирении (ОЖ). Формирующаяся на этом фоне гипергликемия также усугубляет атерогенные процессы. В этой связи Милдронат, с учетом его фармакодинамики, рассматривается как эффективное средство первичной и вторичной профилактики ЭД, АГ и атеросклероза у женщин в предменопаузальный и менопаузальный периоды [89].

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции ЛЖ. В отдельных работах [84] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната при стабильной стенокардии. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 нед. у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной терапией приводило к более выраженному по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, увеличению физической толерантности — величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой (т6мх) увеличилась на 79 %, в группе сравнения — лишь на 55 %, увеличению ФВ и ударного объема — на 10 %, в отличие от 5 % в группе сравнения.

Особое значение кардиопротекторы приобретают при коронарной ангиопластике, т.к. проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием «оглушенного миокарда» с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [90, 91].

Согласно современным взглядам, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в т.ч. при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов (КМЦ) [92]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, накопление избытка СЖК при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патохимических и патофизиологических изменений, ведущих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности КМЦ и развитию опасных нарушений ритма сердца [93].

Включение в состав традиционной лекарственной терапии Милдроната (750 мг/сут) у 149 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (в 71 случае выполнено ЧКВ, в 78 случаях — КШ в условиях искусственного кровообращения) за 10-15 сут до предполагаемой реваскуляризации, приводило к 3 сут после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15 %, в то время как в группе сравнения, не получавшей Милдронат, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5 %. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения

Милдроната ИНЛС сократился на 14 %, в группе сравнения — на 2,5 %. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5 % от исходного, а в группе сравнения — на 12 %. Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило после ангиопластики увеличить ФВ ЛЖ на 12 %, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости ЛЖ и ускорением восстановления указанных параметров. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики, что обусловлено активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии [80]. Однако в группе больных, получавших Милдронат при КШ, такие случаи были выявлены лишь у 10 % пациентов, а в группе сравнения — у 45 % больных.

Во время операции в группе сравнения наблюдалось значительное (до 40 %) повышение в крови вторичных продуктов деградации липопероксидов — малонового диальдегида (МД), сохраняющегося на высоком уровне в течение первых суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса (ОС) [94].

Сахарный диабет (СД), является одним из ведущих ФР прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит внутриклеточные нарушения метаболизма, существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению ЭД, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксии в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению ОС на фоне угнетения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении ХСН [82, 95, 96]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных ССЗ и СД представляется оправданным.

Итоги рандомизированного исследования [97] эффективности Милдроната (1г/сут в течение 3-х мес.) в составе комплексной терапии, включавшей и сахароснижающие средства, у 100 пациентов с ИБС ХСН II-III ФК по классификации ОССН 2002 и СД типа 2 (СД-2) в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена показали, что КЖ по результатам Миннесотского опросника и ТФН по результатам т6мх у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат увеличилась, соответственно, на 20 % и 26,5 %, а в группе сравнения — на 10 % и 18,0 % ($p < 0,05$). Отмечено снижение под влиянием Милдроната содержания гликированного гемоглобина и улучшение липидного профиля, что выражалось в снижении в крови уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности на 26,9 % и 27,1 %, соответственно. Улучшение КЖ происходило в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя изменения уровня АД и ЧСС не отмечено.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиокислительных ферментов (АОФ) в эритроцитах: каталазы на 18 %, СОД — на 12 %, в группе сравнения изменений активности указанных ферментов не обнаружено. Динамика активности АОФ сопровождалась

снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация ДК сократилась на 41 %, в группе сравнения — лишь на 20 %.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных СД-2 с автономной кардиальной нейропатии (АКН) показала [98], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД-2 с АКН Милдронат через 16 нед наблюдения уменьшал нарушения вариабельности сердечного ритма, что выразилось в увеличении стандартного отклонения интервала RR в течение 24 ч (SDNN) на 46 % (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшение индекса сглаживания (SI) регуляторных систем на 28 % ($p < 0,05$); в группе сравнения значение SDNN увеличилось только на 20 %, SI — сократилось лишь на 12 %.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих сердечного ритма было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Терапия Милдронатом оказала достоверное воздействие только на величину LF, на 31 %, в отличие от группы сравнения, где значение изменилось лишь на 7 %, при этом значении HF в обеих группах изменилось равнозначно — выросло на 30 %. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом. Милдронат улучшал адаптивные способности симпато-парасимпатических регуляторных систем к различным нагрузкам (ортостатический тест, проба Вальсальва и др.).

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато-парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у этой категории больных.

В исследовании было подтверждена способность Милдроната при автономной кардиальной нейропатии с ХСН на фоне СД-2 увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, что подтверждалось снижением степени тяжести СН и улучшением КЖ пациентов. Показана способность препарата уменьшать инсулинорезистентность и проявления ОС [99].

В ряде работ [86, 100] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β -АБ, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об универсальной способности Милдроната оказывать оптимизирующее влияние на энергетический обмен, уменьшая потребность ткани в кислороде, не зависимо от ее вида и локализации, что определяет показания и возможности использования Милдроната при ССЗ, сопровождающихся явлениями ишемии и гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, и позволяет в широко внедрять препарат в терапевтическую практику.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1(3):4-8.
- Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6) ч. 1: 15-24.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-50.
- Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов. Кардиология 2001; 4: 39-42.
- Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 40(2): 14-7.
- Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998. Hypertension 2001; 38:827-32.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.
- Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5: 551-8.
- Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф дис докт мед наук 1999.
- Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. Res Commun Chem Pharmacol 1999; 64: 157-60.
- Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003-04 по 2005-07 гг. Профил забол укреп здор 2008; 6 Прил. 1: 75.
- Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 "О федеральной целевой программе "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации". Собрание законодательства Российской Федерации 2001; 31: 3280.
- Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармарево 1997; VII, 2: 38-44.
- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Изд-во СО РАМН; Новосибирск 1994; 58-77.
- Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф дис канд мед наук. Купавна 1994.
- Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии. Патол физиология и эксперим тер 1999; 4: 25-9.
- Чирчия С., Фрагаско Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Am J Cardiol 1998; 82: 137-9.
- Костин В.И., Трубинова О.А., Абалмасов В.Г., Карпов Р.С. Влияние триметазидина на коронарный резерв, сократительную функцию миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом Х. Клинич фармак тер 2001; 10(4): 78-80.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин – новое направление в цитопротекции миокарда. Клинич геронтол 1998; 1: 65-75.
- Michaelides A, Vyssoulis G, Bonoris P, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. Cur Ther Res 1989; 3: 342-7.
- Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клинич геронтол 1996; 1: 3-7.
- Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Эксперим и клинич фармакотер. Зинатне; Рига 1991; 19: 23-9.
- Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
- Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. ПАО "Grindex"; Рига 2001.
- Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина 1994.
- Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина 1989.
- Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология 2002; 4: 58-67.
- Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants. CRC Press, New York 2002.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер 1999; 291-360.
- Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. Circ Res 1995; 77: 510-8.
- Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Мед новости 2008; 11: 7-13.
- Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС. Артер гипертенз 2003; 9(4): 124-7.
- Azurna H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. Brit J Pharmacol 1986; 88: 411-5.
- McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986; 74: 693-702.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
- Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 135-9.
- Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 113-7.
- Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. Тер архив 1996; 4: 20-8.
- Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. Eur Heart J 1998; 19: 365.
- Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205-7.
- Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 116-22.

43. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET-88, a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1996; 331(2):163-78.
44. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. *Fundam. Clin Pharmacol* 1999; 13(5): 521-6.
45. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs and Therapy* 1990; 4: 853-60.
46. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. *Болезн серд сос* 2006; 3: 2-9.
47. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед 2006.
48. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. *Артер гипертенз* 2002; 2: 45-9.
49. Cowley AW Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 1980; 68(6): 906-16.
50. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16(1): 89-101.
51. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921-30.
52. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Артер гипертенз* 2003; 9(6): 202-5.
53. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(5): 83-93.
54. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ* 2001; 9(2): 88-90.
55. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 10(1):11-5.
56. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; 2(4): 26-30.
57. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 336: 562-6.
58. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809-19.
59. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983; 306: 174-6.
60. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6 (80): 34-8.
61. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией. *Мед Вестник Эребуни* 2007; 1(29): 85-91.
62. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможность фиксированной комбинации Логимакс. *РМЖ* 2009; 17(8): 548-51.
63. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *J Radiographics* 1988; 8: 487-506.
64. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
65. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антиоксиданты. *Кардиология* 1998; 6:4-19.
66. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4: 267-70.
67. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиология и сердечно-сосуд хирург* 2009; 1: 4-9.
68. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708-14.
69. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *JACC* 1998; 31: 1352-6.
70. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts. *Chest* 2001; 120: 2035-46.
71. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. *Эксперим клин фармакотер* 1991; 19: 153-8.
72. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости. *Україн вісн психоневрол* 2006; 14, вип.2: 99-103.
73. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал* 2009; 1: 49-56.
74. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России 2003.
75. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? *Рецепт* 2000; 5: 131-4.
76. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования. *Мед новости* 2007; 6: 80-4.
77. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. *Медиц неотлож сост* 2007; 1(8): 73-8.
78. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью. *Эксперимент клин фармакотер* 1991; 19: 159-63.
79. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2000; 6: 69-74.
80. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularization. *Russ J Cardiol* 2009; 2 (76):54-8. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *Российский кардиологический журнал* 2009; 2(76): 54-8.
81. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека* 2005; 13: 99-104.
82. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа. *Кардиология* 2004; 7: 90-7.
83. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения. *Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова* 2004; 3: 57-9.
84. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом. *Российский кардиологический журнал* 2007; 4 (66): 48-51.
85. Эффективность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией. *Фармакотерапия* 2010; 5(141):62-5.

86. Drapkina O.M., Kozlova E.I. New methods of anti-ischemic therapy optimization. Russ J Cardiol 2010; 1 (81):82-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; 1 (81):82-4).
87. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2011; 1 (87): 49-55.
88. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010;4 (84):83-92.
89. Tolstov S.N., Salov I.A., Mychka V.B. et al. Main therapeutic principles in premenopausal women. Russ J Cardiol 2011; 6 (92):98-104. Russian (Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в перименопаузе. Российский кардиологический журнал 2011; 6 (92):98-104).
90. Ferreira R., Burgos M., Llesuy S. et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. Ann.Thorac.Surg. 1989; 48:77-84.
91. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning. Circulation 1998; 97:1848-67.
92. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // Am.J.Cardiol. 1998; 82:54k – 60k.
93. Lopaschuk GD et al. Optimization of a metabolism of a cardiac muscle – new approaches to treatment of an ischemic heart trouble. Medikografija 1999; 21, 2: 21 – 8. Russian (Лопашук Г.Д. и др. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы – новые подходы к лечению ишемической болезни сердца. Медикография 1999; 21, 2: 21-8).
94. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lusov V.A. Antioxidant effect of mildronate in patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 1 (75):31-7. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский кардиологический журнал 2009; 1 (75):31-7).
95. Balabolkin M.I. Diabetologija. M.: "Medicina" 2000. Russian (Балаболкин М.И. Диабетология. М.: "Медицина" 2000).
96. Dedov I.I. Diabetes as risk factor cardiovascular diseases. Serdechnaja nedostatochnost' 2003; 1:12-5. Russian (Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 1:12-5).
97. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Russ J Cardiol 2010; 2 (82):45-51. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010; 2 (82):45- 51).
98. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Mildronate therapy in patients with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and autonomous cardiac neuropathy. Russ J Cardiol 2009; 3 (77):69-75. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. Российский кардиологический журнал 2009; 3 (77):69-75).
99. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Fabritskaya S.V. New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Russ J Cardiol 2011; 5 (91):40-6. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С., Фабрицкая С.В. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91): 40-6).
100. Nikolenko T.A., Mihin V.P., Savel'eva V.V. Comparative antiarrhythmic activity of mexicor and mildronate in patients with IHD Sbornik trudov 74-j nauchnoj konferencii KGMU i ses. Centr.-Chernozem. nauch. centra RAMN i otdelenija RAEN. Kursk, 2009; 2: 73-5. Russian (Николенько Т.А., Михин В.П., Савельева В.В. Сравнительная антиаритмическая активность мексикора и милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН. Курск, 2009; 2: 73-5).

Никорандил в клинической практике кардиолога

Реферативный обзор

История разработки и опыт применения. Впервые никорандил синтезирован и запатентован в 1976г в Японии, с 1994г используется в Европе как антиангинальное средство. С 2009г лекарственный препарат на основе никорандила производится отечественной компанией ООО “ПИК-ФАРМА”.

Уникальный фармакологический профиль. Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, поэтому обладает свойствами органических нитратов и активаторов калиевых каналов, сбалансированно снижает пред- и постнагрузку на миокард. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии [1, 2]. Доказано также, что никорандил уменьшает агрегацию тромбоцитов [3] и стабилизирует коронарную бляшку [4]. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на артериальное давление и частоту сердечных сокращений, на проводимость и сократимость миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы.

Влияние антиангинальной терапии на прогноз ишемической болезни сердца (ИБС). Идеальными для лечения больных ИБС и стенокардией можно считать препараты, повышающие одновременно и качество и продолжительность жизни.

В исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina; Великобритания, n=5126, длительность наблюдения 12-36 мес.) доказано, что никорандил, относящийся к группе АТФ-зависимых активаторов калиевых каналов — высокоэффективное антиангинальное лекарственное средство для больных стабильной ИБС: на 21 % уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, $p=0,028$) и на 15 % снижает риск смерти от всех причин ($p=0,021$) [5, 6].

В исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; Япония, n=5116, средний период наблюдения 2,7 года) изучалось влияние никорандила на сердечно-сосудистые события и прогноз больных ИБС. Частота

основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже (-35% ; $p=0,0008$), по сравнению с контрольной группой. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек: сердечной смерти (-56%), фатального ИМ (-56%), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), застойной сердечной недостаточности (-33%), внебольничной остановки кровообращения и дыхания (-64%) [7].

Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии, рекомендованный Европейским обществом кардиологов, включает активаторы калиевых каналов, наиболее изученным представителем которых является никорандил [8]. Согласно Руководству по лечению стабильной стенокардии NICE 2011 (National Institute for Health and Clinical Excellence; Великобритания) никорандил рекомендуется к назначению в качестве монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к β -адреноблокаторам (β -АБ) и антагонистам кальция или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [9]. Никорандил включен в первые российские “Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике”. В отношении эффективности терапии и улучшения прогноза у больных стабильной ИБС никорандил имеет класс рекомендаций I и уровень доказательств B [10].

В России никорандил зарегистрирован как антиангинальное средство для профилактики приступов стабильной стенокардии как в комбинации с другими антиангинальными средствами, так и в монотерапии (в т.ч., при толерантности к нитратам, противопоказаниях к применению или непереносимости β -АБ и антагонистов кальция), а также для купирования приступов стенокардии сублингвально.

Внедрение никорандила в клиническую практику можно рассматривать как важный этап развития современных методов лечения кардиологических больных в нашей стране, выведение их на уровень соответствия европейским стандартам оказания кардиологической помощи.

Литература

1. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc. Drugs and Therapy 1990 4: 1075-88.
2. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiology 1989 63: 66-70.
3. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S., et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. Circ J 2004; 68: 232-56.
4. Izumiya Y., Kojima S., Araki S., et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis 2011; 214(2): 415-21.
5. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269-75.
6. Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 28/04/2011. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1654/SPC>
7. Horinaka S., Yabe A., Yagi H., et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ.J. 2010; 74(3): 503-9.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6); Прил. 4: 33.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK. Clinical guideline 126: Management of stable angina 2011: 14-5.
10. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6); Прил. 2: 57.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Департамент здравоохранения г. Москвы
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
(РосОКР)
Национальное Общество Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация
Всероссийское научное общество кардиологов

Всероссийская научно-практическая конференция

“Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”

совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине

17-18 мая 2012 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие во Всероссийской научно-практической конференции **“Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”** совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине, которая состоится 17-18 мая 2012 г в г. Москве, в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро “Китай-город”, “Лубянка”.

Научная тематика конференции:

- Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний в России
- Влияние образа жизни и факторов риска на здоровье населения
- Популяционные технологии профилактики неинфекционных заболеваний
- Российский и международный опыт проведения профилактических программ
- Совершенствование профилактики неинфекционных заболеваний в рамках первичной медико-санитарной помощи
- Актуальные аспекты деятельности Центров здоровья

- Экономические аспекты укрепления здоровья
- Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний
- Современные подходы к реабилитации больных сердечно-сосудистыми и другими хроническими неинфекционными заболеваниями
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков
- Фундаментальные исследования в области профилактической медицины

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздравсоцразвития России) Оргкомитет конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”
<http://www.gnicpm.ru>

Тезисы принимаются на электронный адрес: tesis-ncd@gnicpm.ru до 15 марта 2012 г.

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются
Ответственный секретарь — Метельская Виктория Алексеевна
Тел. (495) 628-94-17; 625-02-50

E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**Всероссийская научно-практическая конференция
“Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”**

совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине

Москва, 17-18 мая 2012 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 _____
Факс с кодом города _____	домашний с кодом города _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	E-mail _____
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 15 апреля 2012 г. на электронный адрес: interconf@webmed.ru или по факсу (495) 625-02-50.

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться по электронной почте interconf@webmed.ru или по тел. (495) 625-02-50.



Уважаемые коллеги!

С большой радостью информирую вас о том, что по инициативе департамента здравоохранения при поддержке правительства Москвы впервые проводится Московский международный Форум кардиологов. Актуальность профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнения. Есть успехи и достижения. Несмотря на снижение смертности, которое наблюдается в последние годы во многих экономически развитых странах, в том числе в России, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин преждевременной смерти населения в большинстве стран мира. Актуальность проведения конгрессов и образовательных проектов обусловлена этими обстоятельствами.

Формат Московского международного Форума кардиологов отличается тем, что для московских и российских врачей будут проводиться мероприятия международного уровня. Многие врачи не имеют возможности участвовать в международных и европейских конгрессах. Более того, ученые из России, стран СНГ и Восточной Европы по объективным причинам не часто выступают на международной арене. Мы планируем организовать совместные встречи международных и российских экспертов.

Научная программа Форума будет посвящена важнейшим достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям в научных иссле-

дованиях, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, применению передовых медицинских технологий в кардиологии, повышению качества кардиологической помощи населению. Особое место будет отведено клиническим разборам с участием практических врачей, образовательным курсам, дискуссиям экспертов и лекциям ученых мирового масштаба. В рамках Форума пройдут встреча и круглые столы делегатов из Восточной Европы, кавказских и среднеазиатских республик.

Для беспрепятственного участия врачей в работе Форума будет издано распоряжение по Москве и Московской области. Более того, мы намерены организовать приезд участников из других областей центрального федерального округа. К Форуму будет опубликован сборник научных трудов.

В рамках Форума будет организована выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

В будущем мы намерены превратить это мероприятие в одно из крупных международных событий в области кардиологии.

Приглашаю Вас к активному участию в работе Московского международного Форума кардиологов!

Надеюсь на Вашу поддержку.

Искренне Ваш,
Председатель Московского
международного Форума кардиологов,
академик РАМН,
главный кардиолог Москвы

Ю.И. Бузиашвили

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

14–15 июня 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Московском международном Форуме кардиологов, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 14–15 июня 2012 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Московского международного Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
 - Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
 - Диспансеризация кардиологических больных
 - Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
 - Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
 - Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
 - Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Московского международного Форума за 1,5–2 месяца до начала мероприятия.

Публикация тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления: Общество с ограниченной ответственностью “Силиця-Полиграф” ИНН 7704622787 КПП 770401001 **Юридический адрес:** 119121, г. Москва, ул. Плющиха, д.26/2

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, а/я 509 р/с № 40702810838250130766 в ОАО СБЕРБАНК РОССИИ г. Москва БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например, взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2012.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 30 апреля 2012 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., 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.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И.¹, Сидоров С.С.²

Областная клиническая больница¹, Рязань; ГКБ № 1², Томск, Россия (точку не ставить)

Последовательность действий для направления тезисов:

Сохраняем файл с тезисами как **ИвановИИМосква1** 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.

Создаем файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать:

название тезисов, авторов, учреждение, город, страну, Фамилию Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

Тезисы направляются в электронном виде в формате .doc на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указывается **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, рассматриваться не будут.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

— Сателлитные симпозиумы;

— Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Заявка на участие в научной программе присылается по адресу: programma.cardio@gmail.com

Заявка на участие в выставке присылается по адресу: vistavka.cardio@gmail.com

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Дополнительная информация по бронированию, включая контактные телефоны, будет отправлена в ближайшие дни после получения Регистрационной формы. **Бронирование номеров осуществляется только для тех лиц, которые оплатили стоимость брони.**

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Московский международный Форум кардиологов

Москва, 14–15 июня 2012 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 _____
Факс с кодом города _____	домашний с кодом города _____
	E-mail _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждаетесь 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 21 мая 2012г по адресу: registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

3—5 октября 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в **Российском национальном конгрессе кардиологов**, который состоится 3—5 октября 2012 года в г. Москве, в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, по адресу: пр. Вернадского, д.84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com) или по факсу +7 (812) 702–37–16 заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ОО «ВНОК»

до 1 июня 2012 г. — 1500 руб.,
с 1 июня до 1 сентября 2012 г. — 2000 руб.,
с 1 сентября 2012 г. — 2500 руб.

Всем участникам конгресса будут предоставлены именные бейджи, которые являются пропуском на научные заседания и выставку.

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и секционных заседаний, участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

ИНН 7720029912, КПП 772001001

Расчетный счет 40703810038180000435 в ДО № 01695 Московского банка ОАО «Сбербанк России» г. Москва
БИК 044525225, к/с 30101810400000000225, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Назначение платежа: оргвзнос за участие Ф.И.О. в конгрессе кардиологов 2012; в т. НДС 18%.

Тезисы

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2012 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, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы 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 **только в электронном виде** в формате.doc на электронный адрес: **vnok.tezis@gmail.com**. 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 аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**).

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами 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 или по почте, 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)

Публикация тезисов осуществляется бесплатно.

Материалы конгресса (тезисы) будут напечатаны приложением в специальном выпуске «Российского кардиологического журнала».

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 (**vnok.konkurs@gmail.com**) необходимо направить **до 01 июня 2012 г.**, с пометкой «На конкурс» 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 (скан),

• рекомендация научного руководителя (скан).

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте **www.scardio.ru** после **20 июля 2012 г.**

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Для получения бланка заявки на участие в выставке, в научной программе, на размещение рекламы в официальных материалах конгресса отправьте запрос на электронный адрес: **vnok.exhibition@gmail.com**

Гостиница

Проживание иногородних участников планируется в гостиничном комплексе Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (пр. Вернадского, д.84). По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться в ООО «Агентство делового образования» mail: **info@adobr.ru**, **info@rags-hotel.ru**, тел.+7 (495) 796–9102, факс: +7 (495) 436–9953

В заявке необходимо указать

- название конгресса
- Ф. И.О. проживающего
- тип номера
- даты проживания (указать время выезда)
- способ оплаты (наличный или безналичный)
- при безналичной оплате прислать название и реквизиты компании, которая будет оплачивать проживание

• контактную информацию проживающего (телефон, e-mail).

Корпус 2 (РАГС)

1. Одноместный однокомнатный стандартный номер – 2750 руб./сут.
2. Одноместный однокомнатный улучшенный номер – 2950 руб./сут.
3. Одноместный однокомнатный повышенной комфортности номер – 3550 руб./сут.

4. Двухместный однокомнатный стандартный номер (место) – 1750 руб./сут.
 5. Двухместный однокомнатный повыш. комфортн. номер (место) – 2050 руб./сут.
 6. Полулюкс (двухкомнатный) – 5850 руб./сут.
 7. Люкс (двухкомнатный) – 6000 руб./сут.
- Завтрак включен в стоимость номера.

Оргкомитет конгресса ОО «ВНОК»

Адрес: Россия, 117418 Москва,
ул.Новочеремушкинская, д. 57, корп. 1, к.120.
Тел./факс: +7 (499) 128–8306;
Моб. тел.: +7 (926) 461–5580
Юсупова Миляуша Мунировна (Исполнитель-
ный директор ОО «ВНОК»)
E-mail: vnok.info@gmail.com, [http://: www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»

Управление внешних связей и развития
Россия, 197341 Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д.2.
Тел./факс: + 7 (812) 702–3716,
тел.: +7 (812) 702–3717
E-mail: vnok.congress@gmail.com,
[http://: www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российский национальный конгресс кардиологов

Москва, 3–5 октября 2012 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: Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере Дата приезда _____ Дата отъезда _____	

Регистрационную форму необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com или по факсу +7 (812) 702–37–16), а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

“Кардиоваскулярная терапия и профилактика” издается с 2002 года и является официальным журналом ВНОК. Это научно-практический, рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов. Основная направленность издания – вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, лекции, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

“Кардиоваскулярная терапия и профилактика” прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам. А именно: “Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) – <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) – <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>.

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. В начале первой страницы указываются: название статьи; ФИО автора(ов); полное название учреждения; город, страна. **Обязательно указываются:** место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать ФИО автора, с которым Редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и адрес электронной почты.

2. Объем *оригинальной статьи* не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы – до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов. Оригинальные исследования должны

Объем *лекции* – до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем *обзоров литературы* – до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания *клинического случая* – до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем *мнения по проблеме* – не превышает 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

3. Рукопись печатается на одной странице листа с 1,5 интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья **в одном экземпляре** на бумажном носителе направляется на **адрес Редакции**. Необходимо также прислать **электронный вариант рукописи** по электронной почте вложением: oganov@gnicpm.ru. Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом формате.doc. 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 следует располагать под рисунком или графиком.

4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12 pt, интервал между строками – 1,5, поля 2 см со всех сторон, выравнивание по левому краю. При обработке материала используется система единиц СИ, знак % ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$. Статья должна быть тщательно выверена автором(ами). В сноске к цитатам указывается источник (автор, год). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

5. Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение. Сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE). 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.

6. 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.

7. Список сокращений и их расшифровки оформляется в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами.

8. 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.

9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе через 1,5 интервала. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; не допустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать "и др.", для зарубежных – "et al.". При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Литературные ссылки указываются **в порядке цитирования в рукописи**. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>.

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Smith A., Jones B., Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372:1201–09.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

2. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy*

and Prevention 2011; 10 (6):5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6):5–10).

Цитирование книги:

3. Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Tsyrlin V. A. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo 2008; 235 p. Russian (Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство 2008; 235 с).

Цитирование главы в книге:

4. Nichols W.W., O'Rourke M. F. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger; 1990. p.398–420).

Цитирование главы русскоязычной книги:

5. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. pp.203–293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф 2011; 203–96).

Цитирование Web-ссылки:

6. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. *eJIFCC* 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004).

10. 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. В случае несвоевременного ответа автора(ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

11. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: "Конфликт интересов не заявляется".

Конфликт интересов возникает тогда, когда автор (или организация, представляемая этим автором), рецензент или редактор имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые негативно влияют действия и на принятие решений. Не все подобные взаимоотношения влекут за собой конфликт интересов.

Возможность для конфликта интересов может существовать независимо от того, считает ли человек, что эти взаимоотношения влияют на его научные суждения или нет. Финансовые взаимоотношения (такие как работа по найму, консультирование, акционерная собственность, гонорары, оплачиваемые экспертные оценки) являются наиболее легко идентифицируемыми примерами конфликта интересов, которые могут подрывать доверие к журналу, конкретным авторам и к науке в целом. Однако конфликты могут произойти и по другим при-

чинам, таким как личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм.

Автор(ы) должен указать роль спонсора работы, если таковой имеется, в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в написании отчёта и в принятии решения о представлении отчёта к публикации. Если вышеперечисленные аспекты работы проводились без участия спонсоров, авторы должны это также указать.

Информация предоставляется на отдельном листе.

12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой Авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

13. Настоящий раздел регулирует 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 Автор(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 том числе на территории Российской Федерации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автор(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 и года публикации.

14. Публикация статей для Автор(ов) – бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает ответственному Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы материалы. 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 по адресу – cardio.nauka@yandex.ru направить запрос.

Адрес Редакции: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; тел. (495) 621–93–02; e-mail: oganov@gnicpm.ru

Адрес Издательства: 115478, г. Москва, а/я 509; тел. (499) 324–22–34; (499) 323–53–88; e-mail: cardio.nauka@yandex.ru