

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
• *Journal Citation Reports/Science Edition*,
• *Российский индекс научного цитирования*

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** www.roscardio.ru

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

Информация о подписке: www.roscardio.ru

Каталог «Роспечать»:
81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International Subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"MK-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО «Силицея-Полиграф»
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 11 5'2012 / Vol.11 5'2012

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Глезер М. Г. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Маколкин В. И. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартьянов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхта Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.-к, д. 10, стр. 3;

тел./факс: +7 (495) 621 00 93; +7 (495) 621 93 02;

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Глезер М. Г., Авакян А. А.

Эффективность и безопасность терапии полнодозовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией

Ростороцкая В. В., Эльгардт И. А., Иванов А. П., Сдобнякова Н. С.

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: резистентность к лечению и роль дисфункции вегетативной нервной системы

Волков В. С., Руденко Е. В., Поселюгина О. Б.
Сравнительная характеристика показателей доплерографии артериол у больных артериальной гипертензией и больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией

Илов Н. Н., Шварц Р. Н., Панова Т. Н.
Влияние терапии амлодипином на качество жизни у больных гипертонической болезнью

Ишемическая болезнь сердца

Григорьева Н. Ю., Шараврин Е. Г., Кузнецов А. Н., Королева Т. В., Блинов П. А., Шахов Е. Б.

Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным селективной коронароангиографии

Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Поletaева Л. В., Цома В. В., Ледяева А. А., Чумачок Е. Н., Быкова О. Л.
Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

Мирзаханова Л. Р., Кулиев Ф. А., Шориков Е. И.
Уровень биомаркеров, дисфункция левого желудочка, роль коронарных поражений у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста

Тромбоэмболия легочной артерии

Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Стефанова Е. В., Карпов Р. С.

Факторы риска новых случаев госпитальной тромбоэмболии легочной артерии и ее исход по данным аутопсий

Куракина Е. А., Дупляков Д. В., Хохлунов С. М., Козупица Г. С.

Прогностическое значение синкопе при тромбоэмболии легочной артерии

Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Кшнясева С. К., Константинова О. Д., Тиньков А. Н.
Гипобаротерапия в коррекции кардиоваскулярных факторов риска у женщин в ранней постменопаузе

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Glezer M. G., Avakyan A. A.

Effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril A and indapamide (10 mg/2,5 mg) in patients with arterial hypertension

Rostorotskaya V. V., Elgardt I. A., Ivanov A. P., Sdobnyakova N. S.

Arterial hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: treatment resistance and the role of autonomic dysfunction

Volkov V. S., Rudenko E. V., Poselyugina O. B.
Comparative analysis of arteriolar Doppler ultrasound parameters in hypertensive patients with or without Type 2 diabetes mellitus

Ilov N. N., Schwartz R. N., Panova T. N.
Amlodipine therapy effects on quality of life in patients with essential arterial hypertension

Coronary heart disease

Grigorieva N. Yu., Sharavrin E. G., Kuznetsov A. N., Koroleva T. V., Blinov P. A., Shakhov E. B.

Coronary artery status in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: results of selective coronary angiography

Nedogoda S. V., Statsenko M. E., Turkina S. V., Tyshchenko I. A., Poletaeva L. V., Tsoma V. V., Ledyeva A. A., Chumachok E. N., Bykova O. L.
Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension

Mirzakhanova L. R., Kuliev F. A., Shorikov E. I.
Biomarker levels, left ventricular dysfunction, and severity of coronary pathology in elderly patients with coronary heart disease

Pulmonary embolism

Vasiltseva O. Ya., Vorozhtsova I. N., Krestinin A. V., Stefanova E. V., Karpov R. S.

Risk factors of incident in-hospital pulmonary embolism and its outcomes: autopsy study data

Kurakina E. A., Duplyakov D. V., Khokhlunov S. M., Kozupitsa G. S.

Predictive value of syncope in pulmonary thromboembolism

Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases

Kshnyaseva S. K., Konstantinova O. D., Tin'kov A. N.
Hypobarotherapy and cardiovascular risk factor correction in women in early postmenopause

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

Хелия Т. Г., Марцевич С. Ю., Селиванова Г. Б., Лукина Ю. В., Дроздова Л. Ю., Воронина В. П.
Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы

61**Мнение по проблеме**

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иваншина Т. В., Винницкая Н. Л.
Роль ангиопротекции в лечении артериальной гипертензии: фокус на олмесартан

67

Таратухин Е. О.
Эналаприл: новые возможности

71**Обзоры**

Григорян С. В., Адамян К. Г., Азарапetyan Л. Г.
Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий (обзор)

74

Волков В. П.
Внезапная сердечная смерть и антипсихотические препараты (обзор иностранной литературы)

79

Поддубская Е. А., Мамедов М. Н.
Диагностические основы ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины

83**Некролог**

Маколкин Владимир Иванович

90**Юбилей**

Габинский Ян Львович

92**Информация****82, 89, 91****Pharmacotherapy of cardiovascular diseases**

Kheliya T. G., Martsevich S. Yu., Selivanova G. B., Lukina Yu. V., Drozdova L. Yu., Voronina V. P.
Knowledge of modern principles of rational cardiovascular therapy in Moscow primary care physicians: survey-based assessment

Opinion upon problem

Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Ivanishina T. V., Vinnitskaya N. L.
Angioprotection role in arterial hypertension treatment: focus on olmesartan

Taratukhin E. O.
Enalapril: new possibilities

Reviews

Grigoryan S. V., Adamyan K. G., Azarapetyan L. G.
The role of inflammatory markers in atrial fibrillation: a review

Volkov V. P.
Sudden cardiac death and antipsychotic medications: literature review

Poddubskaya E. A., Mamedov M. N.
Evidence-based principles of early diagnostics of carbohydrate metabolism disturbances in the internal disease practice

Obituary

Vladimir I. Makolkin

Jubilee

Yan L. Gabinsky: 60th anniversary

Information

Эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией

Глезер М. Г.^{1,2*}, Авакян А. А.^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Минздрава России; ²ГКБ № 59 Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла 10 мг /индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на старте лечения.

Материал и методы. В простое, нерандомизированное, проспективное исследование включены 36 пациентов с АГ 1-2 степени повышения артериального давления (АД). Эффективность лечения оценивали по выраженности снижения значений офисного АД, по данным суточного мониторирования АД (СМ АД), скорости утреннего подъема (СУП) АД, площади и времени нагрузки АД, вариабельности АД, диуретического индекса. Безопасность терапии определяли по изменению уровня натрия, калия, глюкозы, печеночных аминотрансфераз, мочевины, креатинина и наличию эпизодов гипотонии.

Результаты. Лечение в течение 3 мес. привело к достижению целевых значений систолического АД (САД) у 83% пациентов и диастолического (ДАД) – у 100% пациентов. По данным СМАД достоверно снижались показатели САД₂₄ в среднем от 148,3±18,2 до 134±11,1 мм рт.ст. (p=0,001) и ДАД₂₄ – от 84,8±12,3

до 76,9±9,1 мм рт.ст. (p=0,001), пульсового АД – от 64,0±14,6 до 58,4±9,6 мм рт.ст. (p=0,012). Снижались индексы времени нагрузки САД – от 72,5% (43,3; 95,3) до 46,5% (16,3; 64,0) (p=0,001) и ДАД – от 84,5% (54,0; 100,0) до 57,0% (35,0; 82,3) (p=0,002), также как и СУП САД – от 16,4 (12,5; 25,1) до 12,7 (10,8; 15,8) мм рт.ст./ч (p=0,017) и ДАД – от 15,8 (10,2; 22,0) до 12,2 (9,3; 17,8) мм рт.ст./ч (p= 0,019). Во время терапии не возникало эпизодов гипотонии и не было существенных изменений в электролитах и биохимических показателях крови.

Заключение. Тактика начальной терапии полноразовой комбинацией периндоприла/индапамида является эффективной и безопасной.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность лечения, комбинированная терапия, фиксированные полноразовые комбинации, антигипертензивная терапия, периндоприл, индапамид.

Поступила 18/09-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 4-10

Effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril A and indapamide (10 mg/2,5 mg) in patients with arterial hypertension

Glezer M. G.^{1,2*}, Avakyan A. A.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Moscow City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril (10 mg) and indapamide (2,5 mg) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The simple, non-randomised, prospective study included 36 patients with Stage 1-2 AH. Treatment effectiveness was assessed by the reduction in office blood pressure (BP) levels, results of the 24-hour BP monitoring (BPM), morning BP surge (MS), BP load area and time, BP variability, and diurnal index. Safety parameters included the levels of sodium, potassium, glucose, hepatic aminotransferases, urea, creatinine, and the presence of hypotension episodes. Statistical analysis was performed in SPSS 12.

Results. The three-month therapy resulted in the achievement of target levels of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) in 83% and 100% of the patients, respectively. According to the 24-hour BPM results, there was a significant reduction in the levels of SBP₂₄ (from 148,3±18,2 to 134±11,1 mm Hg; p=0,001), DBP (from 84,8±12,3 to 76,9±9,1 mm Hg;

p=0,001), and pulse BP (from 64,0±14,6 to 58,4±9,6 mm Hg; p=0,012). There was also a significant reduction in the load time indices of SBP_{day} (from 72,5% (95% confidence interval, CI, 43,3-95,3) to 46,5% (95% CI 16,3-64,0); p=0,001) and DBP_{day} (from 84,5% (54,0-100,0) to 57,0% (35,0-82,3); p=0,002). MS velocity decreased for both SBP (from 16,4 (12,5-25,1) to 12,7 (10,8-15,8) mm Hg (p=0,017) and DBP (from 15,8 (10,2-22,0) to 12,2 (9,3-17,8) mm Hg (p=0,019). During the therapy course, no hypotension episodes or marked changes in blood biochemistry and electrolyte parameters were registered.

Conclusion. Initiating antihypertensive therapy with a full-dose combination of perindopril and indapamide was both effective and safe.

Key words: arterial hypertension, treatment effectiveness, combination therapy, fixed full-dose combinations, antihypertensive therapy, perindopril, indapamide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 4-10

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: 287ast@mail.ru

[Глезер М. Г.^{1,2} (*контактное лицо) – профессор кафедры профилактической неотложной кардиологии, зав. лабораторий функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, Авакян А. А.^{1,2} – врач кардиолог, лаборант исследователь лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний].

В связи с очень низкой эффективностью терапии артериальной гипертензии (АГ) постоянно происходит поиск новых подходов к улучшению результатов лечения. Учитывая, что подчас неэффективное лечение связано с низкой комплаентностью пациентов и отсутствием титрации доз препаратов все шире рекомендуется использование готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации лекарственных средств [1, 2].

В соответствии с современными рекомендациями на старте лечения считают целесообразным использование низкодозовых комбинаций с последующим титрованием доз, однако у ряда пациентов, по-видимому, возможно назначение полnodозовых комбинаций в начале лечения, т.к. скорость получения положительного эффекта обеспечивает лучшие клинические исходы у пациентов с АГ [3]. Опыт успешного применения такого подхода также имеется [4–6]. Недавно в России появилась комбинация, содержащая периндоприл А в дозе 10 мг и индапамид в дозе 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, Лаборатории Сервье, Франция). Важно, что это единственная, среди имеющихся в клинической практике, комбинация, содержащая в своем составе тиазидоподобный диуретик (Д) индапамид, который по некоторым данным [7] обеспечивает наибольшее снижение артериального давления (АД).

Цель настоящего исследования – оценить эффективность и безопасность терапии полnodозовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с АГ на старте лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования: простое, нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов.

Критерии включения:

- Пациенты с АГ 1-2 степени (ст.) – АД >140/90 <179/110 мм рт.ст. по данным офисного (АДоф) измерения или АД >135/85 мм рт.ст. по результатам суточного мониторирования (СМ) АД
- Возраст >18 лет
- Ранее не леченные или с недостаточным эффектом от проводимой терапии другими антигипертензивными препаратами (АГП)
- Подписание информированного согласия

Критерии исключения: наличие симптоматической АГ, острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия III–IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия (НС), наличие клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) >II ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), фракция выброса (ФВ) <45%, острые воспалительные заболевания, выраженные изменения функции почек и печени, алкоголизм, наркомания, непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), сульфаниламидов, тяжелые изменения мнестических функций, психические заболевания.

Критерии эффективности:

Оценку проводили по:

- степени снижения АДоф, измеренного через 5 мин нахождения в покое в положении сидя
- изменению АД в среднем за сут. (24), в дневные (д) и ночные (н) часы по данным СМ АД, скорости утреннего подъема (СУП) АД, площади и времени нагрузки АД, вариабельности (Var) АД, диуретического индекса (ДИ).

Критерии безопасности:

- изменение содержания натрия, калия, глюкозы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевины, креатинина
- наличие эпизодов гипотонии

Пациенты проходили общепринятое обследование, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза, лабораторное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ – холестерин (ХС) и липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП), билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, Кр, калий, натрий, а также инструментальное: эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, СМ АД, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

ЭхоКГ проводили на аппарате «VIVID-7» фирмы General Electric (США). В В-режиме определяли конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали конечные объемы (КДО и КСО) сердца, ФВ. В М-режиме измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в систолу и диастолу в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации ЭхоКГ. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. и Reichek N.: $1,04 \times [(КДР \times 3 + ТМЖП + ТЗС) \times 3 - 13,6]$. В качестве критерия для диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) использовали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), учитывающий площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ устанавливали при ИММЛЖ у женщин >110 г/м², у мужчин >120 г/м². Для оценки геометрии ЛЖ определяли относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ: $ОТС = (ТЗС + ТМЖП) / КДР$. В зависимости от величины ИММЛЖ и ОТС выделяли: нормальный тип геометрии ЛЖ – ОТС <0,45; нормальный ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование – ОТС >0,45; нормальный ИММЛЖ; концентрическую гипертрофию – ОТС >0,45; ИММЛЖ > нормы; эксцентрическую гипертрофию – ОТС <0,45; при ИММЛЖ > нормы. Допплерографически – по диастолическому трансмитральному потоку, определяли максимальную скорость позднего диастолического наполнения (пик А), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (пик Е) и время изоволюмического расслабления (IVRT).

Всем пациентам проводили СМ АД в течение 24–25 ч (АВРМ-04 Meditech, Венгрия). Регистрировались систолическое (САД), диастолическое (ДАД) давления и частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время каждые 15 мин и в ночное время каждые 30 мин. АД считается определено повышенным, если его значения в среднем за сут. >130/80 мм рт.ст., за день 135/85 мм рт.ст., за ночь 120/70 мм рт.ст. Из расчетных параметров учитывали: среднее суточное АД (срАД₂₄), среднее дневное АД (срАД_д), среднее ночное АД (срАД_н), среднее суточное пульсовое АД (срПАД₂₄). Оценивали максимальные и минимальные значения параметров в течение сут.

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значения
Женщины, абс. (%)	19 (53)
Возраст, годы	60,5±13,5
≥65 лет, абс. (%)	16 (44)
ИМТ, кг/м ²	30,1±4,9
≥30 кг/м ² , абс. (%)	18 (50)
В анамнезе	
Длительность АГ, годы	10 (5; 19)
Неблагоприятная наследственность по АГ, абс. (%)	27 (75)
ИБС, абс. (%)	18 (50)
ПИКС, абс. (%)	4 (11)
Длительность ИБС, годы*	10 (5; 15)
ХСН по NYHA I, абс. (%)	9 (25)
ХСН по NYHA II, абс. (%)	2 (6)
Пиелонефрит, абс. (%)	14 (39)
Заболевания щитовидной железы, абс. (%)	5 (14)
СД, абс. (%)	9 (25)
Курение, абс. (%)	8 (22)
Длительность курения, годы*	20 (11; 30)
Ангиопатия сетчатки, абс. (%)	4 (11)

Примечание: * – значение показателя рассчитано для больных с данным состоянием (ИБС в анамнезе, курящих); ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМТ – индекс МТ.

Также вычислялись и анализировались следующие параметры – СУП САД и ДАД (при N <10 мм рт.ст. и N <6 мм рт.ст., соответственно); Вар АД – стандартное отклонение АД в дневное и ночное время, Вар считается повышенной, если она превышает нормальные показатели, хотя бы за один период времени (САДн и САДд <15 мм рт.ст., ДАДд <14 мм рт.ст., ДАДн <12 мм рт.ст.); рассчитывались индексы времени (ИВ) нагрузки давления отдельно для каждого времени сут., нормальным значением является <25% для ИВ; оценивался суточный (диуринарный – ДИ) индекс, по величине которого выделялись 4 типа суточного профиля АД: “dipper” – ДИ 10%-20%, “non-dipper” – ДИ <10%, “over dipper” – ДИ >20%, “night peaker” – ДИ <0.

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS 12.0 (SPSS Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение при параметрическом распределении значений признака или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении значений признака, отличающемся от нормального. Сравнение парных количественных переменных (значения до-после) выполнено, соответственно, с помощью парного t-критерия Стьюдента и теста Уилкоксона, парных качественных признаков – с помощью критерия МакНимара.

Результаты

В наблюдение включены 36 пациентов, из которых женщины составили половину, 44% были лица пожилого и старческого возрастов. Каждый второй из включенных пациентов имел ожирение (Ож), каждый четвертый – сахарный диабет (СД), каждый пятый курил, у половины пациентов была

доказанная ишемическая болезнь сердца (ИБС), 4 больных перенесли в прошлом ИМ (таблица 1).

При ЭхоКГ исследовании (таблица 2) в среднем по группе обследованных пациентов с АГ выявлено увеличение толщины стенок сердца, наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Более 80% пациентов имели ГЛЖ, причем у 2/3 пациентов ГЛЖ носила характер концентрической ГЛЖ. Глобальная сократительная функция была не изменена.

По данным офисного измерения АД пациенты относились к 1 ст. повышения АД (таблица 3). Однако анализ данных СМ АД свидетельствуют о том, что в среднем по группе обследованных у пациентов отмечались изменение суточного индекса (СИ), повышенные СУП АД, значительно повышены ИВ нагрузки АД.

До начала исследования 22 (61,2%) пациентов не получали медикаментозной терапии, остальные пациенты находились на комбинированной терапии в течение последнего года. Из числа получавших АГТ на двойной комбинации были 21,4% пациентов – ИАПФ + β-адреноблокатор (β-АБ) и 78,5% на тройной комбинации – ИАПФ + β-АБ + диуретик. В основном диуретики были представлены гидрохлортиазидом (Гхт), и 2 человека получали Гхт в сочетании с фуросемидом (1 раз в нед. 40 мг). По условиям протокола предшествующую терапию не отменяли. Производили замену ранее получаемого ИАПФ и диуретика на комбинированный препарат, содержащий 10 мг периндоприла А и 2,5 мг индапамида.

Назначение этой полнотозовой комбинации периндоприла А с индапамидом (10 мг/2,5 мг)

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние сердца. Результаты ЭхоКГ исследования

Показатели	Значение
КДР, см	4,9±0,4
КСР, см	3,4±0,4
КДО, мл	116±21
КСО, мл	49±16
ФВ, %	58±4
Диаметр ЛП, мм	37,3±2,8
ТМЖП, мм	12,0±1,4
ТЗС, мм	11,7±1,4
ММЛЖ, г	263±58
ИММЛЖ, г/м ²	134,7±30,7
ГЛЖ (ИММЛЖ), абс. (%)	29 (81)
ОТС	0,49±0,06
ОТС <0,45, абс. (%)	10 (28)
Нормальная геометрия, абс. (%)	3 (8)
Концентрическое ремоделирование, абс. (%)	4 (11)
Концентрическая ГЛЖ, абс. (%)	22 (61)
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. (%)	7 (19)
Пик Е, см/с	0,68±0,15
Пик А, см/с	0,72±0,12
Е/А	0,96±0,27
Время изоволюмического расслабления (IVRT), мс	104±20

Примечание: ЛП – левое предсердие.

приводило к выраженному снижению как АД_{оф}, так и показателей СМ АД. При этом отмечено уменьшение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД (таблица 3), значимое снижение времени нагрузки АД. Достоверно снизились показатели ПАД и по данным офисного измерения и СМ АД.

По данным АД_{оф} из 16 больных, у которых САД было >140 мм рт.ст., повышение осталось у 3 больных (82% пациентов достигло САД ≤140 мм рт.ст.). Исходно ДАД >90 мм рт.ст. было у 5 больных, при проведении лечения 100% достигли ДАД <90 мм рт.ст. По результатам СМ АД 23 пациента имели САД >135 мм рт.ст. и 17 – ДАД >85 мм рт.ст. При терапии 17,9% пациентов достигли среднесуточных значений САД <135 мм рт.ст. и 70% – среднесуточных значений ДАД <85 мм рт.ст. по данным СМ АД.

Исходно ~ 40% пациентов имели изменения суточного профиля типа “non-dipper”, каждый четвертый – тип “night peaker”. При лечении в среднем распределение пациентов по типам нарушения суточного профиля принципиально не изменилось (таблица 4). Однако отмечено исчезновение нарушений типа “over-dipper” и некоторое увеличение числа пациентов с нормальным суточным профилем.

Исходно 26 пациентов имели ПАД по данным СМ АД >55 мм рт.ст. при проведении лечения число таких пациентов уменьшилось до 18 (p=0,092). Исходно 32 (88,9%) больных имели

повышенную СУП САД и 35 (97,2%) – повышенную СУП ДАД. Лечение привело к значимому снижению СУП САД и ДАД (таблица 3) и тенденции к уменьшению числа пациентов с нарушением СУП САД – 24 (66,7%) (p=0,754) и ДАД – 32 (86,1%) (p=0,625). Соответственно увеличилось число пациентов с нормальной СУП САД с 4 до 8 и ДАД – с 1 до 4.

Большинство обследованных пациентов имели повышенную Вар САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы. Лечение привело к значимому снижению Вар ДАД и практически не изменило Вар САД. Однако число пациентов с повышенной Вар САД (≥15) уменьшилось с 17 до 13 человек (p=0,388) и Вар САД_н – с 18 до 9 (p=0,004).

Не выявлено значимого изменения ЧСС. Не изменялись существенно лабораторные показатели, в частности АСТ, АЛТ, мочевины, калий (снижение в среднем составило -0,88%) и натрий. Отмечено снижение уровня Кр, хотя его исходная величина в среднем не превышала нормальных значений ни в одном случае.

Обсуждение

Комбинация АГП с различным механизмом действия является терапией выбора у больных с повышением АД >160/90 мм рт.ст. К такой же категории можно с уверенностью отнести пациентов с СД и имеющих поражение органов-мишеней (ПОМ), в частности ГЛЖ, страдающих

Таблица 3

Влияние терапии комбинацией периндоприла/индапамида (10 мг/2,5 мг) на офисное и суточное АД

Показатели	Исходно	На лечении	p
САД оф, мм рт.ст.	144,0±9,2	134,2±8,2	0,001
ДАД оф, мм рт.ст.	86,4±9,0	80,8±5,5	0,001
срСАД ₂₄ , мм рт.ст.	148,3±18,2	134±11,1	0,001
срСАДд, мм рт.ст.	151,9±16,8	136,6±11,4	0,001
срСАДн, мм рт.ст.	141±21,8	128,0±16,4	0,001
САДд макс, мм рт.ст.	184,4±19,3	170,1±19,0	0,001
САДн макс, мм рт.ст.	167,0±20,7	152,6±19,7	0,001
САДд мин, мм рт.ст.	122,1±15,9	109,4±11,3	0,001
САДн мин, мм рт.ст.	119,6±21,6	105,9±14,6	0,001
срДАД ₂₄ , мм рт.ст.	84,8±12,3	76,9±9,1	0,001
срДАДд, мм рт.ст.	87,0±10,6	79,2±9,8	0,001
срДАДн, мм рт.ст.	76,9±11,3	69,1±9,8	0,001
ДАДд макс, мм рт.ст.	110,9±14,5	100,1±11,4	0,001
ДАДн макс, мм рт.ст.	94,0±14,8	85,5±13,0	0,002
ДАДд мин, мм рт.ст.	64,1±11,0	59,0±10,5	0,021
ДАДн мин, мм рт.ст.	62,3±12,3	53,5±8,4	0,001
срЧССд, уд/мин	70,9±13,2	69,5±10,7	0,569
срЧССн, уд/мин	60,9±9,9	59,8±7,0	0,516
Вар САДд, %	14,5±3,2	13,7±3,2	0,161
Вар САДн, %	13,9±3,2	12,8±2,9	0,058
Вар ДАДд, %	10,7±3,0	9,4±2,3	0,021
Вар ДАДн, %	9,8±2,9	9,8±3,0	0,964
ИВ САДд, %	72,5 (43,3; 95,3)	46,5 (16,3; 64,0)	0,001
ИВ САДн, %	84,5 (54,0; 100,0)	57,0 (35,0; 82,3)	0,002
ИВ ДАДд, %	36,0 (10,5; 68,8)	13,0 (0,0; 41,5)	0,001
ИВ ДАДн, %	26,0 (12,5; 50,0)	11,0 (0,0; 36,0)	0,005
ДИ, %	7,0 (0,8; 11,0)	7,5 (1,8; 11,8)	0,896
ср ПАД, мм рт.ст.	64,0±14,6	58,4±9,6	0,012
СУП САД, мм рт.ст./ч	16,4 (12,5; 25,1)	12,7 (10,8; 15,8)	0,017
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	15,8 (10,2; 22,0)	12,2 (9,3; 17,8)	0,019

Таблица 4

Влияние терапии комбинацией периндоприла/индапамида (10 мг/2,5 мг) на суточный профиль АД

	ДИ	Исходно	После	p
“non-dipper”	0-9,9%	16 (44)	17 (47)	1,000
“night peaker”	<0%	8 (22)	8 (22)	1,000
“over-dipper”	>20%	2 (6)	0	—
“dipper”	10-20%	10 (28)	11 (31)	1,000

хронической почечной недостаточностью (ХПН), Ож и др. [8] Большинство наблюдавшихся в исследовании пациентов относились именно к такой категории — помимо повышенного АД, у пациентов имелось еще и значительное количество других факторов риска (ФР), ПОМ и заболеваний как ассоциированных с АГ, так и сочетанных, что затрудняет достижение целевых значений АД [1]. В связи с этим важно, что назначение Нолипрела А Би-форте позволило значимо снизить АД, измеренное на визитах к врачу и при СМ АД, что обеспечивает улучшение прогноза у таких пациентов. Следует подчеркнуть, что в настоящее время особое внимание обращают на показатели СМ АД, в связи с тем, что именно эти показатели

имеют большее прогностическое значение в плане ПОМ и осложнений АГ. Известно, что большая степень повышения АД при СМ АД чаще сочетается с ПОМ и, в частности, с развитием ГЛЖ, увеличением толщины комплекса интима медиа (ТКИМ) в сонной артерии (СА), микроальбуминурией (МАУ) [9] у пациентов с АГ, чем даже со значениями АД_{оф}. Важно также, что достоверно снижались не только среднесуточные и дневные значения АД, но и ночные показатели. В исследовании IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes), объединившем данные 9357 человек из 11 стран мира, было показано, что показатели АД₂₄ связаны с показателями общей смертности

Таблица 5

Влияние терапии на биохимические показатели

Показатели	Исходно	На лечении	p
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,5	6,9±1,4	0,089
Кр, мкмоль/л	93,5±14,3	90,1±11,7	0,002
АЛТ, Е/л	21,5±8,4	20,8±5,7	0,362
АСТ, Е/л	20,6±6,6	19,8±4,9	0,072
Натрий, ммоль/л	143,8±4,0	143,2±2,8	0,216
Калий, ммоль/л	4,3±0,4	4,2±0,3	0,150
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,9	5,9±1,0	0,721
ХС, ммоль/л	6,2±1,3	–	–
ЛНП, ммоль/л	3,92±1,29	–	–
ЛВП, ммоль/л	1,28±0,45	–	–
ТГ, ммоль/л	1,70±0,64	–	–

(ОС) ($p=0,020$), а значения АДн лучше предсказывают неблагоприятные исходы. Причем у женщин предсказательные значения показателей АД выше, чем у мужчин в отношении всех сердечно-сосудистых событий (ССС) ($p=0,0013$), как цереброваскулярных ($p=0,045$), так и сердечных ($p=0,034$) [10]. Показано, что ИММЛЖ у пациентов с АГ в большей степени связан с ночными уровнями АД, чем с дневными [11].

Терапия Нолипрелом А Би-форте значимо уменьшала величину ПАД, которое сочетается с большей распространенностью ГЛЖ, атеросклерозом СА [12] и является предиктором неблагоприятных ССС [13], в частности инсультов [14], развитием СН [15] и смертностью [16]. Учитывая, что величина и СУП АД играют важную роль в увеличении риска развития осложнений АГ [17], важно отметить, что лечение Нолипрелом А Би-форте уменьшало СУП АД, значимо снижался ИВ нагрузки АД.

Неудивительно, что назначение комбинации периндоприла А с индапамидом привело к снижению АД у большинства пациентов, не леченных ранее. Объяснение положительного эффекта у пациентов исходно получавших в составе комбинированной терапии другие ИАПФ и Д (главным образом эналаприл и ГХТ) может быть объяснено особыми свойствами использованных компонентов – большей продолжительностью действия, липофильностью, тканевой специфичностью. В нескольких исследованиях показано, что перевод на периндоприл (периндоприл А) с любого другого ИАПФ [5,18,19], также как с Гхт на индапамид [20] повышает эффективность лечения. Высокая антигипертензивная эффективность, органопротекция и возможность предупреждать неблагоприятные ССС комбинации периндоприла с индапамидом представлена во многих исследованиях: LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease;

Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril), REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study), PREMIER (PREterax in albumINuria rEGression). Причем практически во всех этих исследованиях часть пациентов нуждались в титрации доз до максимально рекомендованных. Одной из основных задач настоящего исследования было оценить безопасность изначального назначения полноразовой комбинации без предшествующей титрации доз. Не было выявлено эпизодов гипотонии по результатам СМ АД. Не выявлено значимого изменения в лабораторных показателях, в т.ч. в уровне калия и глюкозы крови, что часто обсуждается как нежелательные явления при назначении Д.

Следует также обратить внимание на то, что у пациентов с АГ недостаточно хорошо ведется борьба и с другими ФР, помимо АД, которые присутствуют у больных АГ. Например, хорошо известно, что наличие и выраженность нарушений липидного обмена может оказывать неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У обследованных пациентов с АГ уровень ХС >5 ммоль/л обнаружен у 69,5% пациентов, причем среди пациентов без ИБС нормальное содержание ХС было лишь у 16,6% пациентов, а среди пациентов с ИБС <4,5 ммоль/л лишь у 1 (5,5%) пациента. Повышенный уровень глюкозы натощак >6,0 ммоль/л имел место у 13 больных, в т.ч. у 7 без установленного диагноза СД.

Выводы

Назначение в качестве стартовой терапии или добавление к ранее проводимому лечению полноразовой комбинации периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) нормализует АД у пациентов с 1-2 ст. повышения: по САД – у 82% и по ДАД – у 100%.

Лечение улучшает параметры СМ АД, снижая среднесуточные, максимальные, минимальные значения САД и ДАД, уменьшая ПАД, СУП САД и ДАД, ИВ нагрузки САД и ДАД.

Подобная тактика ведения пациентов с АГ является безопасной и не приводит к развитию гипотонических индексов и гипокалиемии, нарушению углеводного обмена.

Литература

1. Glezer MG, Avakyan AA. Resistant arterial hypertension. Problems of women health 2012, 7(1): 29-46. Russian (Глезер М.Г. Авакян А.А. Резистентная АГ. Проблемы женского здоровья 2012; 7(1): 29-46).
2. Dezii CM A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 2000; 9(9 Suppl): 2-6.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet, 2004; 363: 2021-31.
4. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. J Hypertens 2004; 22(12): 2379-86.
5. Karpov YuA, Chazova IE, Vigdorchik AV. Efficiency and safety of the fixed combination amlodipine and valsartan in treatment of an arterial hypertension in the conditions of real clinical practice: results of the Russian observant research EKSTRA-2. System hypertension 2010; 4: 14-21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Сист гипертенз 2010; 4: 14-21).
6. Mankovsky BN, Ivanov DD. Influence of antihypertensive therapy on kidney function at patients with 2 type of diabetes mellitus: results of the prospective trial "SCIF-2" Lici Ukraini, 2010; 144 (8): 50-54. Russian (Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» Лили Украины 2010; 144(8): 50-4).
7. Baguet JP, Legallacier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure Clin Drug Investig 2007; 27(11): 735-53.
8. 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 JNC7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
9. Wang DX, Zhao W, Sun YS, et al. The predictive value of the ambulatory blood pressure monitoring parameters on left ventricular hypertrophy and carotid artery intima-media thickness in hypertensives. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2005; 33(3): 243-6.
10. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Moving Lower: A Review Based on a Meta-Analysis—Clinical Implications. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 377-81.
11. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(9): 1539-45.
12. Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al., Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study. JACC 2002; 40:1283-9.
13. Mitchell GF, Moye' LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. Circulation 1997; 96: 4254-60.
14. Fernandez-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sez Vaquero T, et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. Rev Clin Esp 2007; 207(6): 284-90.
15. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003; 138: 10-6.
16. Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension 1989; 13: 392-400.
17. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal fall in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852-7.
18. Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IE. Perindopril's improved form — Prestarium A — in treatment of patients with an arterial hypertension in various clinical situations (AWARD). System Hypertension 2009; 4: 48-51. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла — Престариум А — в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). Систем гипертенз 2009; 4: 48-51).
19. Ionescu DD; PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. Clin Drug Investig 2009; 29(12): 767-76.
20. Glezer MG, Saygitov RT. Arterial hypertension in women in outpatient practice. Epidemiological study AFINA. Problems of women health 2009; 4 (1): 5-17. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4(1): 5-17).

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: резистентность к лечению и роль дисфункции вегетативной нервной системы

Ростороцкая В. В., Эльгардт И. А., Иванов А. П.*, Сдобнякова Н. С.

Тверской клинический кардиологический диспансер, Тверь, Россия

Цель. Оценить роль синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) при артериальной гипертензии (АГ) в развитии резистентности к проводимой медикаментозной терапии и влияние дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) как одного из возможных патофизиологических путей недостаточного снижения артериального давления (АД) при АГ + СОАС.

Материал и методы. Изучено состояние 365 амбулаторных больных АГ, у 194 из которых регистрировался СОАС, а у 161 при наблюдении в течение 6-15 мес отсутствовал антигипертензивный эффект лечения. Использовались методы суточного мониторирования (СМ) АД и СМ ЭКГ и дыхания с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Результаты. Среди больных АГ + СОАС выявлено преобладание лиц с низкой приверженностью назначенному лечению АГ. Все показатели СМ АД в этой группе оказались выше, чем у больных АГ без СОАС, и эти различия еще более увеличились при наличии резистентности

к лечению. Наиболее существенно при этом реагировал уровень пульсового АД и частоты сердечных сокращений. При анализе показателей ВСР выявлены их различные корреляции во временном и частотном диапазонах с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и с уровнем АД при СМ АД. Однако при многофакторном анализе корреляции сохранялись только между ИАГ и параметрами ВСР.

Заключение. Наличие СОАС у больных АГ является фактором, отягчающим течение заболевания, наличие дисфункции ВНС может быть одним из механизмов развития резистентности к проводимому антигипертензивному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; синдром обструктивного апноэ сна; вегетативная нервная система; резистентность к лечению.

Поступила 05/09-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 11-17

Arterial hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: treatment resistance and the role of autonomic dysfunction

Rostorotskaya V. V., Elgardt I. A., Ivanov A. P.*, Sdobnyakova N. S.
Tver Clinical Cardiology Dispanser. Tver, Russia

Aim. To study the role of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in the development of treatment resistance in patients with arterial hypertension (AH). To assess the effects of autonomic nervous system (ANS) dysfunction, as one of the potential pathophysiological mechanisms of inadequate blood pressure (BP) reduction in patients with AH and OSAS.

Material and methods. The study included 365 ambulatory AH patients: 194 with OSAS and 161 with resistance to antihypertensive therapy after 6-15 months. The 24-hour BP monitoring (BPM) and 24-hour cardio-respiratory monitoring of electrocardiogram (ECG), with heart rate variability (HRV) analysis, were performed.

Results. Among patients with AH and OSAS, most individuals had low antihypertensive therapy compliance. All parameters of 24-hour BPM in

this group were lower than in OSAS-free hypertensives, and this difference was more pronounced in patients with lower treatment compliance, particularly for pulse BP and HR. HRV parameters correlated with apnoea-hypopnoea index (AHI) and BP levels during 24-hour BPM. However, in multivariate analyses, these correlations were observed only for HRV parameters and AHI.

Conclusion. In AH patients, OSAS aggravates the clinical course of the disease. ANS dysfunction could be one of the mechanisms underlying the development of antihypertensive treatment resistance.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnoea syndrome, autonomic nervous system, treatment resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 11-17

Проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) не разрешена до настоящего времени как за рубежом, так и в Российской Федерации (РФ). По данным NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey III) [1] только более половины пациентов с гипертензией (АГ) достигают целевого АД, при сочетании АГ

и сахарного диабета (СД) АД <130/80 мм рт.ст. наблюдается лишь в 37% случаев, а при хронической болезни почек (ХБП) и АГ целевого уровня достигает только каждый четвертый пациент. Такую высокую распространенность неконтролируемой АГ можно частично объяснить многообразием причин и факторов резистентности

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Cardio69@inbox.ru

Тел.: (4822) 52-05-05, факс: (4822) 52-84-21

[Ростороцкая В. В. – врач кардиолог, докторант, Эльгардт И. А. – главный врач, Иванов А. П. (* контактное лицо) – научный руководитель диспансера, доцент кафедры внутренних болезней Тверской медицинской академии, Сдобнякова Н. С. – заместитель главного врача].

к проводимой терапии. В настоящее время под резистентной АГ понимают состояние, когда на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик (Д) в оптимальных дозах, АД не достигает целевого уровня [2]. Частым сочетанием служит АГ + синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), затрагивающие по разным данным до 30% больных стойкой АГ [3]. При этом у 10% больных АГ является резистентной к медикаментозному лечению, и целевой уровень АД у них часто достигается при проведении дыхания с положительным давлением на вдохе (CPAP-терапия) [4]. Независимым фактором риска (ФР) в этом случае признается повышенная жесткость артерий [5]. Но чаще всего обсуждаются вопросы почечной патологии или гиперальдостеронизма [6]. Все процессы в организме, в т.ч. и регуляция АД в той или иной мере, находятся под влиянием вегетативной нервной системы (ВНС) и определяются уровнем баланса ее симпатического и парасимпатического отделов [7]. Развитие дисбаланса этих отделов хорошо изучено при сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС), но связи дисфункции ВНС у больных АГ + СОАС при резистентности в снижении АД остаются не ясными.

Цель настоящего исследования – оценить роль СОАС при АГ в развитии резистентности к медикаментозной терапии и влияние дисфункции ВНС как одного из возможных патофизиологических путей недостаточного снижения АД при АГ + СОАС.

Материал и методы

В исследование были включены 365 больных АГ (294 мужчин и 71 женщина) в возрасте 39–69 лет (средний возраст 54 ± 3), которые дали информационное согласие на его проведение, наблюдавшихся амбулаторно в Тверском клиническом кардиологическом диспансере в 2007–2009 гг. по поводу АГ 1–2 степеней (ст.) по повышению АД и имевших <II стадии (стд.) гипертонической болезни (ГБ), диагностированной согласно последним рекомендациям ВНОК 2010. Срок наблюдения колебался от 6 до 15 мес. (в среднем $7,2 \pm 1,2$ мес.). При дополнительном обследовании эпизоды остановки дыхания во сне регистрировались у 194 (53,1%) пациентов. Антигипотензивный эффект, не смотря на проводимое лечение, отсутствовал у 161 (44,7%) больного. В качестве контроля использованы результаты обследования 42 пациентов с АГ без СОАС, достигших в результате амбулаторной терапии целевых уровней АД, не отличавшихся по возрастно-половому признаку. Для верификации резистентности к лечению на фоне исходно назначенной терапии проводились повторные измерения офисного АД при каждом врачебном осмотре, а при отсутствии эффекта от назначенной терапии так же осуществлялось суточное мониторирование (СМ) АД прибором Schiller (Швейцария) по общепринятой стандартной методике [2]. В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, а также больных с хронической легочной патологией и заболеваниями

ЛОР-органов. С целью подбора антигипертензивной терапии (АГТ) динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось врачами-кардиологами в амбулаторных условиях. Наряду с медикаментозным лечением обращали внимание на коррекцию образа жизни. Частота визитов в поликлинику составляла 1 раз в 2–4 нед. в течение, по крайней мере, 3 мес., а затем 1 раз в 3–6 мес. до года наблюдения.

Лечение больных АГ 1 ст. начинали с монотерпии, используя преимущественно β -адреноблокаторы (β -АБ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), а также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). У пациентов с АГ 2 ст., как правило, комбинировали 2–3 препарата указанных классов, а при их недостаточной эффективности к лечению добавляли Д – гидрохлортиазид (Гхт) в дозе <6,25 мг/сут. Резистентной к лечению считали АГ, при которой применение одновременно не менее 3 препаратов с обязательным включением Д, не приводило к существенному снижению АД или достижению его целевого уровня.

СОАС диагностировали на основе Берлинского опросника качества сна [12] Дневную сонливость изучали с помощью анкетного опросника Epworth, состоящего из 8 вопросов, каждый из которых оценивали в 3-балльной системе. Сумму баллов, определяемую как индекс Epworth Sleepiness Scale (ESS), оценивали как индекс дневной сонливости (ИДС). Значимым считали его уровень в ≥ 11 баллов [13].

Объективность ОАС определяли кардио-респираторным мониторингом с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ, г. С-Петербург). Мониторирование дыхания проводилось методом реоплетизмографии. В качестве основного признака рассчитывался индекс апноэ-гипоноэ сна (ИАГ), значимым считали его уровень >5 в час [8]. В зависимости от значений ИАГ выделяли умеренно выраженное ОАС (ИАГ 5–15 в час), средней ст. выраженности (15–30 в час) и тяжелую форму (ИАГ >30 в час) [9]. Наличие СОАС считали доказанным в случае положительного результата анкетного опроса при наличии ИАГ >5 в час. Одновременно с этим при мониторинговании ЭКГ анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и показатели вариабельного сердечного ритма (ВСР) с оценкой состояния ВНС согласно опубликованным ранее исследованиям [7]. При этом анализ ВСР оценивали на фоне полной отмены медикаментозного лечения. Для изучения ВСР использовали временной и спектральный анализы. При временном анализе рассчитывали параметры стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN), среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (RMSSD), долю соседних синусовых интервалов R-R различавшихся более чем на 50 мс (pNN50). Спектральный анализ проводили путем быстрого преобразования Фурье с выделением диапазонов высоких, низких и очень низких частот (HF, LF, VLF), а так же рассчитывали общую мощность спектра (TF). За показатель вегетативного баланса принимали отношение LF/HF.

Всем включенным в исследование пациентам определяли антропометрические показатели в виде веса, роста, окружности талии (ОТ). Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$. Одновременно измерялось офисное систолическое

и диастолическое АД (САД, ДАД), проводилось СМ АД. По его результатам анализировали средние суточные (24), дневные (д) и ночные (н) показатели САД, ДАД и пульсового АД (ПАД), индекс времени (ИВ) повышения САД и ДАД как процент измерений, превышающий пороговый уровень. По различию САД и ДАД в дневные и ночные часы определяли суточный индекс (СИ), выражая его в процентах. Исследование выполняли в момент включения пациентов в исследование на фоне полной отмены антигипертензивных препаратов (АГП), а в случае выявления резистентности к лечению – на их фоне.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Microsoft Excel 7.0» с применением прилагаемого пакета. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где М-среднее выборки; SD-дисперсия выборки). Данные анализировали с помощью пакета статистических программ «Statistica 5.3» с применением U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферони и χ^2 Пирсона. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Значимость р считали достоверной при уровне $p < 0,05$. Для многофакторного анализа использовали метод логистической регрессии, позволявший выявлять переменные, которые были независимо связаны с ОАС. Для оценки связей между параметрами использовался критерий корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На основании обнаружения СОАС все пациенты, включенные в исследование, распределены на две группы (гр.): I составили 194 больных АГ + СОАС; II – 171 больной АГ без СОАС. Отсутствие антигипертензивного эффекта, несмотря на проводимое лечение, имело место у 161 пациента обеих гр., у остальных 204 больных АД достигло целевого уровня. Резистентность

к лечению в сравниваемых гр. оказалась выше в I (n=110; 56,7%) и достоверно ниже – во II гр. (n=51; 29,8%) ($p < 0,05$).

В I гр. чаще использовались β -АБ и ИАПФ у 121 (75,1%) и 118 (73,3%) пациентов, соответственно; несколько реже – АРА и антагонисты кальция (АК) у 98 (60,9%) и 73 (45,4%) пациентов, соответственно. При этом антагонисты альдостерона применяли в основном в гр. больных с СОАС (у 24%; 14,9%). Прием Д считали обязательным у всех больных с резистентностью к лечению.

Среди всех обследованных в 52 (14,2%) случаях главными причинами резистентности АГ были субъективные факторы: низкая приверженность пациентов назначенному лечению. Доля таких больных среди всех лиц с резистентностью к лечению, составила 32,6%. При этом подавляющее большинство этих случаев наблюдалось в гр. больных АГ + СОАС – у 41 (78,8%) обследованного, иными словами, 37,3% лиц с резистентной к лечению АГ + СОАС не выполняли предписанных рекомендаций по приему препаратов.

Необходимо отметить, что к этой категории больных относились случаи несоблюдения режима и дозировок назначенных препаратов, а так же невыполнение рекомендаций по модификации образа жизни.

По данным офисного измерения и СМ АД, до назначения медикаментозной терапии, у пациентов I гр. регистрировали более высокие показатели АД по сравнению с таковыми у лиц II гр. При офисном измерении средние показатели САД у пациентов с СОАС составили $135,1 \pm 0,9$ мм рт.ст., ДАД – $85,3 \pm 0,9$ мм рт.ст. Аналогичные показатели у больных

Таблица 1

Результаты суточного мониторинга артериального давления у пациентов 1 и 2 групп в отсутствии медикаментозного лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Гр. I Больные АГ + СОАС (n=194)			Гр. II Больные АГ без СОАС (n=171)		
	24 ч	д	н	24 ч	д	н
САД ср, мм рт.ст.	127,63±1,57	131,00±1,54*	129,47±1,59*	112,99±2,26	117,36±2,46	104,18±2,71
ДАД ср, мм рт.ст.	76,37±1,04*	80,07±1,03*	69,46±1,14*	67,36±2,44	71,11±2,97	59,56±2,04
ПАД ср, мм рт.ст.	51,25±0,94*	50,93±0,96*	50,98±0,92*	45,52±3,30	46,25±3,43	44,61±3,21
ЧСС ср, уд/мин	78,49±1,04*	82,99±1,11*	70,11±1,05*	70,32±4,24	74,93±4,93	60,03±4,11
САД макс, мм рт.ст.	162,30±2,11*	161,86±2,1*	141,95±1,85*	149,14±8,96	149,12±8,34	124,00±3,61
ДАД макс, мм рт.ст.	105,21±2,76*	105,10±1,34*	85,34±1,25*	100,14±4,66	100,11±4,12	73,29±3,12
ПАД макс, мм рт.ст.	75,27±1,42*	73,93±1,47*	63,54±1,19*	65,29±5,24	65,11±4,44	54,43±4,33
САД мин, мм рт.ст.	98,54±1,56*	103,42±1,65*	103,66±1,82*	85,14±3,75	86,43±4,23	91,29±3,62
ДАД мин, мм рт.ст.	53,36±1,10*	57,70±1,21*	56,16±1,22*	45,57±2,77	46,86±2,85	48,02±2,71
ПАД мин, мм рт.ст.	29,29±0,93	29,78±0,97	39,88±1,13	28,14±2,65	27,11±2,12	34,43±2,72
СИ САД, %	8,86±0,50*	8,84±0,50*	9,16±9,48	11,18±1,90	11,12±1,67	11,17±1,88
СИ ДАД, %	13,82±0,71	13,16±0,67	14,27±0,68	15,94±2,34	15,32±2,23	15,67±2,37
ИВ САД, %	34,31±2,69*	27,82±2,73*	47,25±3,25*	8,19±2,71	5,21±3,28	12,54±3,19
ИВ ДАД, %	22,906±2,49*	22,92±2,45*	23,32±2,01*	6,7±2,38	9,22±3,47	11,48±0,51

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с аналогичными у пациентов сравниваемых гр. ($p < 0,05$).

II гр. для САД и ДАД оказались на уровне $128,4 \pm 0,8$ и $76,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., соответственно (оба $p < 0,05$). Результаты СМАД представлены в таблице 1.

Как следует из представленных результатов, почти все средние показатели САД и ДАД у пациентов I гр. в отсутствие влияния АГП были достоверно выше, чем в гр. лиц с АГ без СОАС (II гр.). При этом достоверные различия между гр. прослеживались в показателях АД как в дневное, так и в ночное время. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые гр. не различались по возрастно-половому составу. В I и II гр. преобладали мужчины – 152 (78,3%) и 142 (83,0%), соответственно ($p > 0,05$), средний возраст в гр. составил $54,6 \pm 6,1$ и $51,8 \pm 3,2$ года, соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем пациенты I гр. чаще имели признаки избыточной МТ или ожирения (Ож) и ИМТ в I-II гр. составил $32,4 \pm 1,5$ и $25,7 \pm 1,8$ кг/м² ($p < 0,01$). Наряду с этим в I гр. отмечена тенденция к увеличению числа больных со 2 ст. АГ, которая определена у 106 (54,6%) обследованных, тогда как в I гр. она диагностировалась реже – у 76 (44,4%) больных. Таким образом, у пациентов I гр. можно предположить наличие более выраженной ст. АГ, чем у лиц II гр, что сочеталось с избыточной МТ.

Более значимые отличия выявлены в гр. больных АГ с резистентностью к проводимой АГТ в зависимости от наличия СОАС (таблица 2). Из анализа полученных результатов исключены лица с резистентной АГ по причине низкой приверженности лечению. Большинство анализируемых показателей оказалось выше у пациентов с АГ + СОАС, за исключением офисного и среднесуточного ДАД₂₄. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее существенные отличия, связанные с резистентностью к лечению, получены по уровню ПАД, которое в гр. больных АГ + СОАС оказалось выше

в 1,12 раза ($p < 0,001$). Одновременно с этим в I гр. были существенно выше ИВ для САД и ДАД в 2,26 и 1,88 раза, соответственно, (оба $p < 0,001$).

Необходимо подчеркнуть, что величина ПАД, характеризующая динамическую составляющую прессорного действия на органы-мишени, которая также является косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов, также оказалась повышенной у пациентов с АГ + СОАС. Высокий уровень ПАД является независимым ФР развития коронарного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [10]. В свою очередь ИВ, отражающий большую степень нагрузки на миокард [2], также признается ФР развития осложнений АГ, независимо от наличия или отсутствия СОАС.

Еще одним заслуживающим внимание аспектом следует признать, что у пациентов с АГ + СОАС при резистентности к лечению, АГП, ЧСС оказалось достоверно выше, чем у аналогичной гр. лиц с АГ без СОАС – $88,7 \pm 4,1$ и $69,9 \pm 3,8$ уд/мин, соответственно ($p < 0,001$), что может быть связано с большей активацией симпатической нервной системы (СНС) вследствие влияния частых эпизодов апноэ-гипопноэ и реоксигенации у таких больных. Вместе с тем ЧСС у больных АГ + СОАС, достигших целевых уровней АД, составило $71,2 \pm 3,1$ уд/мин и существенно не отличалось от представленных выше данных.

Доказано, что лица с тахикардией предрасположены к развитию в дальнейшем атеросклеротических поражений сосудов и АГ. Поэтому в ряде крупных международных исследований (Фремингемское исследование, NHANES) была показана связь между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью, в т.ч. риском развития внезапной смерти (ВС) во всех возрастных группах [11].

Таблица 2

Показатели офисного АД и СМ АД у больных АГ и неэффективным лечением в зависимости от наличия СОАС (M±SD)

Показатель	АГ без СОАС (n=40)	АГ с СОАС (n=69)	P
ИМТ (кг/м ²)	28,5±1,66	31,8±1,37	<0,01
САД оф, мм рт.ст.	129,09±4,10	137,3±2,8	<0,01
ДАД оф, мм рт.ст.	84,5±2,4	88,3±1,5	
САД ср, мм рт.ст.	116,2±2,4	127,3±2,4	<0,01
ДАД ср, мм рт.ст.	71,3±2,1	76,8±1,9	
ПАД ср, мм рт.ст.	44,9±1,7	50,5±1,2	<0,001
САД макс, мм рт.ст.	147,8±3,5	158,2±3,3	<0,05
ДАД макс, мм рт.ст.	99,2±2,6	105,5±2,5	<0,01
САД мин, мм рт.ст.	84,9±2,8	99,2±2,2	<0,01
ДАД мин, мм рт.ст.	47,2±1,6	53,8±1,8	<0,01
ИВ САД, %	15,2±3,4	34,3±4,6	<0,001
ИВ ДАД, %	12,6±4,1	23,7±4,5	<0,001
СИ САД, %	9,5±1,5	9,2±1,6	
СИ ДАД, %	12,1±4,1	9,8±4,3	<0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ВСР у лиц с АГ, без и с наличием СОАС в зависимости от эффективности лечения (M±SD)

Показатель	АГ без СОАС (n=40)	АГ + СОАС и эффективным лечением (n=84)	АГ + СОАС при рефрактерности к лечению (n=69)
RRNN, мс	856,8 ± 178,2	861,9 ± 224,3	823,4 ± 102,8**
SDNN, мс	208,1 ± 302,8	116,5 ± 136,2	114,9 ± 177,9*
pNN50 %	7,0 ± 5,9	3,8 ± 1,8*	2,9 ± 21*
RMSSD, мс	34,1 ± 14,1	28,6 ± 11,5	25,2 ± 11,6*
TP, мс ²	23114,3 ± 18982,2	14782,3 ± 19635,5*	14272,2 ± 11425,9*
VLF, мс ²	2433,2 ± 1091,4	2499,4 ± 1418,5	1523,4 ± 1302,7
LF, мс ²	1349,1 ± 169,9	861,4 ± 186,5*	515,5 ± 140,2***
HF, мс ²	309,2 ± 261,2	192,3 ± 121,9*	142,3 ± 113,8*
LF/HF	4,4 ± 1,8	5,3 ± 1,3	6,6 ± 1,7***

Примечание: * – достоверность различий (p<0,05) при сравнении с гр. АГ без СОАС; ** – достоверность различий (p<0,05) при сравнении гр. АГ + СОАС в зависимости от эффективности лечения.

Таблица 4

Корреляционные зависимости показателей ВСР с некоторыми инструментальными параметрами у больных с рефрактерной к лечению АГ + СОАС

Показатели ВСР	ИАГ	ИМТ	ОТ	САД ср	ДАД ср	Возраст
NNRR	0,26	0,09	0,36*	-0,05	-0,21	0,32
SDNN	-0,47***	0,41*	0,45**	-0,43	-0,35	0,45*
RMSSD	0,55***	0,47**	0,51**	-0,46**	-0,46**	0,58***
pNN50	0,17	0,12	0,15	-0,43**	-0,29	0,42**
TP	0,23	0,27	0,12	-0,37**	-0,37*	0,30
LF / HF	0,22	0,15	0,11	-0,36**	-0,28*	0,46**

Примечание: звездочками отмечены достоверности корреляций (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).

В настоящее время считается доказанным, что лица с недостаточным (< 10%) снижением АД в ночные часы и ночной АГ имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11]. У пациентов с СОАС были достоверно ниже СИ АД, что свидетельствует о недостаточном снижении АД у таких больных в ночное время по сравнению с лицами с АГ без СОАС. Однако при резистентности к лечению достоверность присутствовала только по СИ ДАД, оказавшемся существенно ниже при АГ + СОАС (p<0,05).

Возможными механизмами, обуславливающими развитие АГ и прогрессирование у них поражений органов-мишеней (ПОМ), являются интермиттирующая гипоксия в ночное время, стимуляция периферических хеморецепторов, симпатическая активация и активация ренин-альдостероновой системы (РАС) [12, 13]. В экспериментах на собаках обструкция трахеостомы, которая приравнивалась к эпизоду апноэ, вызывала острое повышение АД на 20 мм рт. ст., длящееся на протяжении нескольких часов. Данные других многочисленных исследований также свидетельствуют о роли прессорной симпатoadренальной системы (САС) в развитии АГ у пациентов с СОАС [14, 15]. Таким образом, возможным механизмом повышения АД у таких больных была излишняя активация САС. Однако ее

участие в развитии резистентности к лечению АГ у пациентов с СОАС до конца не изучено.

Одним из методов, характеризующих уровень функционирования ВНС и ее симпатических и парасимпатических отделов, является анализ ВСР. Результаты изучения ВСР у лиц с АГ в зависимости от наличия СОАС и эффективности АГТ представлены в таблице 3.

При временном анализе ВСР установлено статистически значимое снижение pNN50 у больных АГ в сравнении с показателями лиц с АГ без СОАС, более выраженное при резистентности к проводимой АГТ, что свидетельствует о напряжении механизмов адаптации у больных с увеличением влияния центральных механизмов на регуляцию сердечной деятельности [7]. Показатели SDNN, RMSSD у больных I гр. также были ниже, чем у лиц II гр., однако различия были несколько меньше и имели достоверность только при наличии резистентности к лечению.

При спектральном анализе ВСР у больных АГ + СОАС выявлено снижение общей мощности спектра TP, также как и всех ее составляющих: HF, LF и VLF компонентов, в сравнении с лицами без СОАС. При этом более существенные изменения касались гр. больных с резистентностью к проводимому лечению. Наряду с этим установлено повышение

LF/HF, что свидетельствует об увеличении симпатических, и/или снижении парасимпатических влияний на регуляцию сердечной деятельности у больных АГ + СОАС. По данным литературы такие изменения являются показателем напряжения механизмов адаптации ССС и всего организма в целом [7, 14].

При анализе взаимосвязей параметров ВСП с показателями, характеризующими СОАС и АГ выявлены связи между временной и частотной областями ВСП и основными факторами, оказывающими влияние на резистентность к лечению АГ. Коэффициенты корреляции ВСП с некоторыми факторами представлены в таблице 4. Показатель временного анализа ВСП SDNN надежно коррелировал как с ИАГ, так и с показателями, характеризующими ожирение (ИМТ, ОТ) и с возрастом, но его связи со средними значениями САД и ДАД при СМАД оказались не существенными. В то же время RMSSD положительно коррелировал с ИАГ, ИМТ, ОТ и возрастом, и отрицательно – со средними значениями САД и ДАД при СМАД. Отрицательные значения корреляции имелись и между параметрами СМАД и показателем рNN50. Все это может свидетельствовать о значимости активации блуждающего нерва в формировании резистентности к лечению АГ при СОАС. В свою очередь показатели спектрального анализа ВСП оказались более связанными с характеристиками АД и не столь существенно с ИАГ, ИМТ и ОТ. При этом общая мощность спектра (TP), считающаяся маркером риска аритмических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС), оказалась существенно связана только с уровнями АД при его мониторинговании. Одновременно с этим суммарный маркер вегетативного баланса (отношение LF/HF) при спектральном анализе ВСП отрицательно коррелировал только с показателями САД и положительно с возрастом больных. При многофакторном анализе параметров ВСП у больных с резистентной к лечению АГ при СОАС достоверные корреляции сохранялись только по уровням SDNN ($r=-0,34$; $p<0,05$)

и рNN50 ($r=0,41$; $p<0,01$) и терялись по отношению к показателям АД при его СМАД.

Данные популяционного обследования >29 тыс. пациентов в возрасте >18 лет, опубликованные в 2009г [16], свидетельствуют о том, что резистентная АГ встречается у 9,1% лиц с повышением АД, и в 12,4% случаев среди больных, получающих АГТ. Полученные результаты не могут относиться к популяционным и не могут быть экстраполированы на всех пациентов с АГ, однако следует заметить, что и в настоящем исследовании и в работе [16] частота резистентной АГ, связанной только с влиянием индивидуальной приверженности лечению, составляет 14,2%. Все остальные случаи, в той или иной мере, связаны с наличием при АГ СОАС [16]. В то же время, в I гр. больных низкая приверженность лечению существенно преобладает в сравнении с лицами с II гр., что ставит своевременной задачу внедрения в практическую медицину обучающих программ у этой категории больных.

Хотя СОАС и признан независимым ФР развития АГ, ряд авторов считает его вторичным по отношению к АД [17]. В исследовании не участвовали пациенты с вторичными формами АГ, и заболевание во всех случаях носило первичный (эссенциальный) характер. При этом увеличение ИАГ может изменять уровни АД, влияя на постнагрузку ЛЖ [18], которая у пациентов с СОАС возрастает посредством периферической вазоконстрикции в результате повторяющихся активаций СНС, вызванных эпизодами апноэ [19], а также гипоксической и гиперкапнической активацией хеморецепторов артерий. Можно полагать, что развитие резистентности к лечению у больных АГ + СОАС связано не столько с активацией симпатического отдела ВНС, а с развитием дисбаланса симпатических – парасимпатических влияний.

Таким образом, наличие СОАС у больных АГ является фактором, отягчающим течение заболевания, что при проведении амбулаторной АГТ связано с увеличением частоты резистентности. При этом одним из ее механизмов следует считать имеющуюся дисфункцию ВНС.

Литература

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988–2008 JAMA 2010; 303(20): 2043-50.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403-19.
3. Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, et al. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiology insights and strategic management. Curr Diab Rep 2011; 11 (1): 64-9.
4. Di Guardo A, Profeta G, Crisafulli C, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with obesity and hypertension. Br J Gen Pract 2010; 60 (574): 325-8.
5. Doonan RJ, Scheffer P, Lalli M, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. Hypertens Res 2011; 34 (1): 23-32.
6. Yamamoto U, Mohri M. The influence of renal insufficiency on sleep-disordered breathing in patients with symptomatic chronic heart failure. Can J Cardiol 2010; 15 (3): 33-6.
7. Chin F, Ng C, Macartney G, et al. Impact of sleep disordered breathing severity on hemodynamics, autonomic balance and cardiopulmonary functional status in chronic heart failure. Intern J Cardiol 2010; 141 (3): 227-35.
8. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1992; 15(2): 173-84.
9. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The

- report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667-89.
10. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160 (8): 1085-9.
 11. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235-41.
 12. Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, et al. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. *J Clin Neurosci* 2011; 18 (3): 340-3.
 13. Bausmer U, Gouveris H, Selivanova O, et al. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (10): 1645-8.
 14. Goldberg R, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: The Framingham study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 505-9.
 15. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15: 1593-603.
 16. Xiangyang C, Sung Jennifer C, Brixner D, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31(5): 1116-23.
 17. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373; 9657: 82-93.
 18. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9-12.
 19. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-70.

Сравнительная характеристика показателей доплерографии артериол у больных артериальной гипертензией и больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией

Волков В. С.*, Руденко Е. В., Поселюгина О. Б.

Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Цель. С помощью доплерографии дать характеристику функционального состояния артериол у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с сопутствующей АГ.

Материал и методы. Обследованы 90 больных эссенциальной АГ, 83 больных СД-2 с сопутствующей АГ. С помощью аппарата «Миниплекс-Допплер-К» определялась скорость кровотока в артериолах: в систолу (V_s , см/с), диастолу (V_d , см/с) и за средний цикл кровотока (V_m , см/с). Далее в течение 1 мин регистрировались спонтанные изменения скорости кровотока, изменения выражались в процентах.

Результаты. Установлено, что наибольшую скорость кровотока имели больные АГ, второе место заняли здоровые лица, третье –

больные СД-2 + АГ. Колебания V_s наибольшими были у здоровых, меньше при АГ и наименьшими у больных СД-2 + АГ. Колебания V_d были наибольшими у больных АГ, меньше у больных СД-2 + АГ и наименьшими у здоровых лиц.

Заключение. Изучение скорости кровотока в артериолах позволяет косвенно судить об их тоне и его колебаниях во времени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, артериолы.

Поступила 10/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 18-21

Comparative analysis of arteriolar Doppler ultrasound parameters in hypertensive patients with or without Type 2 diabetes mellitus

Volkov V. S.*, Rudenko E. V., Poselyugina O. B.

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Aim. Using the Doppler ultrasound method, to describe functional status of arterioles in patients with essential arterial hypertension (AH) and individuals with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and concomitant AH.

Material and methods. The study included 90 AH patients and 83 patients with DM-2 and AH. Systolic (V_s , cm/s), diastolic (V_d , cm/s), and mean (V_m , cm/s) arteriolar blood flow velocity was measured using the Miniplex Doppler device. The subsequent spontaneous changes in blood flow velocity were registered for one minute and presented as percentages.

Results. The maximal blood flow velocity was observed in AH patients, followed by healthy controls and patients with DM-2 and AH. The V_s

variation was the largest in healthy people, smaller in AH patients, and the smallest in participants with AH and DM-2. The maximal V_d variation was observed in AH patients, followed by patients with AH and DM-2 and healthy controls.

Conclusion. The assessment of arteriolar blood flow velocity provides information about arteriolar tonus and its dynamics over time.

Key words: arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, arterioles.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 18-21

Общеизвестно, что в основе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) лежит повышение тонуса артериол и увеличение вследствие этого периферического сопротивления. Вторым, менее значимым компонентом формирования патогенеза АГ, служит увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), что напрямую связано с количеством потребляемой больным поваренной соли (ПС) и задержкой жидкости в организме [1]. Принято считать [2], что АГ у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) по своей сути близка к эссенциальной, хотя в ее патогенезе есть некоторые особенности [3]. Можно полагать, что изучение состояния артериол у больных АГ и у больных СД-2 + АГ, позволит

уточнить различия в патогенезе двух указанных заболеваний.

Цель — с помощью доплерографии дать характеристику функционального состояния артериол у больных эссенциальной АГ и у больных СД-2 + АГ.

Материал и методы

Обследованы 90 больных неосложненной АГ 2 степени (ст.): мужчин — 50, женщин — 40, средний возраст 48,7 года, длительность заболевания 4,6 года, длительность лечения 3,2 года. Группу (гр.) сравнения (ГС) составили 83 больных СД-2 + АГ 2 ст.: мужчин — 59, женщин — 24, средний возраст 54 года, длительность СД — 9,8 года, АГ — 5,8 года, длительность лечения последней — 5,2 года. Пациенты с СД-2 находились в состоянии декомпенсации по основному заболеванию: средний уровень

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: gzyrina@yandex.ru

[Волков В. С. — профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Руденко Е. В. — ассистент кафедры диabetологии, Поселюгина О. Б. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней].

гликированного гемоглобина (HbA1c) – $8,8 \pm 0,38\%$. Все больные получали по показаниям антигипертензивную терапию (АГТ) и сахароснижающее лечение.

Оценку функционального состояния артериол осуществляли с помощью метода непрерывноволновой ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) микроциркуляторного русла (МЦР) в области ногтевого валика III пальца кисти на аппарате «Минимакс-Допплер-К». Использовался датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий скорость кровотока в ткани до глубины 3,5 мм. Проводилась качественная оценка формы сигнала, характерного для артериол. Измерялись и сравнивались значения линейных скоростных показателей артериолярного кровотока: систолической максимальной скорости (V_s , см/с), средней скорости за средний цикл кровотока (V_m , см/с) и диастолической максимальной скорости (V_d , см/с) в покое.

Далее в течение 1 мин (0,25; 0,5; 0,75 и 1 мин) регистрировались спонтанные изменения скорости кровотока в артериолах и колебания между крайними значениями выражались в процентах.

Контрольную группу (ГК) составили 102 практически здоровых человека (средний возраст 47,3 года).

Полученные данные прошли статистическую обработку на базе GenuineIntel Pentium II Processor IntelMMX™ Technology с использованием пакета статистических программ Excel 7.0 Statistica 6,203. Для статистической обработки данных были использованы непараметрические методы статистики (критерий Манна-Уитни). Для сравнения выборок с распределением, приближенным к нормальному, использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения скорости кровотока в артериолах в выделенных 3 группах обследованных представлены в таблице 1. Скорость кровотока и в систолу и диастолу наибольшей была у больных АГ, второе место занимает гр. здоровых, а наиболее низкой она была у больных СД-2 + АГ.

Согласно закону Лапласа, существует обратная зависимость между линейной скоростью кровотока и калибром сосуда, а именно, чем меньше диаметр сосуда, тем выше скорость кровотока в нем и наоборот, чем больше диаметр сосуда, тем кровоток медленнее. На основании этого можно полагать, что диаметр артериол у больных неосложненной АГ существенно меньше, чем у здоровых и особенно больных СД-2. У последних, несмотря на наличие у них сопутствующей АГ, калибр этих сосудов

значительно шире, чем у здоровых лиц и тем более у больных неосложненной АГ.

Таким образом, изучение артериолярного кровотока в покое показало, что у больных эссенциальной АГ в покое регистрировались наивысшие линейные скоростные показатели артериолярного кровотока, что свидетельствует о выраженном сужении артериол. Это является прямым подтверждением известного положения, что в основе патогенеза эссенциальной АГ лежит повышение периферического сопротивления, обусловленного увеличением тонуса артериол.

У пациентов СД-2, несмотря на наличие АГ, линейная скорость кровотока в артериолах снижена и, надо полагать, диаметр их увеличен. Указанное положение дает основание считать, что в основе АГ у больных СД-2 по сравнению с больными эссенциальной АГ лежит иной механизм повышения АД.

В клинике СД-2 определенное значение придается микроангиопатиям, конкретные проявления которых на уровне конечного кровотока достаточно многообразны. Представленные данные позволяют высказать предположение, что замедление кровотока в артериолах при СД-2, является, по-видимому, первоначальным звеном в цепи МЦ нарушений. Замедление скорости кровотока в артериолах может приводить к стазу и развитию сладж-феномена в капиллярах и в венах, к появлению их извитости, к гипоксии тканей. Возможно, именно в таком порядке формируются у больных СД-2 нарушения МЦ, которые в конечном итоге начинают играть главную роль в повышении периферического сопротивления и формировании АГ.

В настоящее время убедительно доказано, что гиперинсулинемия (ГИ), которая является практически облигатным проявлением СД-2, способствует реабсорбции натрия и воды в канальцах, накоплению Na и Ca внутри клетки, повышению активности симпатической нервной системы (СНС) [4, 5]. К этому следует добавить, что согласно полученным результатам, больные СД-2 + АГ привычно потребляют в сутки от 10,5 до 17 г ПС [6]. При этом следует учесть, что половина больных СД является соль-чувствительными [2].

Все это позволяет рассматривать АГ у больных СД-2 как симптоматическую, обусловленную повышением периферического сопротивления в системе

Таблица 1

Скоростные линейные показатели кровотока в артериолах у здоровых лиц, больных АГ и больных СД-2 + АГ

Показатель	ГК, n = 102	АГ, n = 90	СД-2 + АГ, n = 83	p ₁	p ₂	p ₃
V_s , см/с	$13,2 \pm 0,94$	$17,7 \pm 0,65$	$8,6 \pm 0,11$	< 0,05	< 0,05	< 0,05
V_m , см/с	$7,3 \pm 0,38$	$9,1 \pm 3,8$	$4,6 \pm 0,09$	< 0,05	< 0,05	< 0,05
V_d , см/с	$4,3 \pm 0,04$	$8,7 \pm 0,66$	$3,1 \pm 0,08$	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: p₁, p₂ – статистическая значимость различий показателей больных СД-2 и пациентов с неосложненной АГ с ГК, соответственно; p₃ – статистическая значимость различий между больными СД-2 + АГ и пациентов с неосложненной АГ.

МЦ (ниже артериол) и увеличением ОЦК (гиперволемией).

Именно указанное обстоятельство, по-видимому, и объясняет тот факт, что диуретики (Д) являются неотъемлемой частью лечения АГ у больных СД-2 [2]. Однако здесь необходим поиск новых подходов к лечению, среди которых первостепенное значение должны иметь устранение ГИ и ограничение потребления ПС больным. В этом отношении традиционное применение, особенно на ранних стадиях СД-2, препаратов, стимулирующих выработку инсулина, в конечном итоге не является полезным. Усиливая выброс инсулина в кровь, они увеличивают задержку Na в организме, способствуют стабилизации и прогрессированию АГ.

Представлена сравнительная характеристика линейных показателей скорости кровотока у обследованного контингента в течение 1 мин (таблица 2).

Прежде всего, следует отметить, что у здоровых лиц спонтанные изменения тонуса артериол наиболее активно происходят в систолу и значительно превосходят таковые у больных АГ и у больных СД-2 + АГ. Напротив, у больных АГ наибольшая активность артериол в плане изменения из диаметра выражена в диастолу. Указанный факт имеет принципиальное значение, поскольку указывает на одну ранее неизвестную особенность функционирования артериол у больных АГ. Наличие этой особенности по существу позволяет понять отсутствие ишемии периферических тканей у больных АГ при постоянном сужении просвета артериол. Можно полагать, что у них компенсация редуцированного

в систолу кровотока происходят в диастолу. Судя по представленным данным, вазомоции артериол у больных СД-2 + АГ были минимальными. Кстати, по своей структуре они напоминали те, которые имелись у больных АГ, указывая, по-видимому, на былую связь между АГ в настоящее время и АГ в период, предшествующий развитию СД-2.

Согласно данным эпидемиологических исследований [7], АГ сопутствует СД-2 в 90% случаев, являясь, по сути, обязательным признаком болезни. При этом в 50% случаев АГ предшествует развитию СД-2 или ее обнаруживают в дебюте болезни [2]. Можно предположить, что в начальный период заболевания АГ развивалась в русле стандартного патогенеза этой патологии, а именно, за счет повышения тонуса артериол. С присоединением СД-2 и появлением ГИ патогенетическая основа АГ меняется, в частности, снижается тонус артериол и увеличивается задержка жидкости. Намек, на такое развитие событий имеется в результатах исследования вазомоций артериол у больных СД-2 + АГ – они, как уже упоминалось, весьма напоминают те, которые имеются у больных АГ. Разумеется, высказанное положение может быть подтверждено в ходе проспективных наблюдений.

Таким образом, УЗДГ является по существу достаточно простым методом, с помощью которого появляется возможность при жизни больного по косвенным признакам (по скорости кровотока) судить о тонусе артериол. При этом основным признаком эссенциальной АГ является увеличение скорости кровотока в артериолах (повышение их

Таблица 2

Сравнительная характеристика линейных показателей скорости кровотока (V_s , V_m , V_d) у обследованных лиц в покое ($M \pm m$ и в %)

Время, мин	ГК, n = 102	АГ, n = 90	СД + АГ, n = 90	p_1	p_2	p_3
V_s , см/с						
0,25	14,4±0,91	18,8±0,82	8,8±0,27	< 0,01	<0,01	<0,001
0,5	10,4±0,27	17,1±0,68	8,4±0,25	< 0,001	<0,001	<0,001
0,75	13,5±0,61	16,1±0,48	8,4±0,25	< 0,001	<0,05	<0,001
1	14,3±0,91	18,7±0,83	8,7±0,25	< 0,001	<0,01	<0,001
Колебания в %	27,8	14,4	4,5	< 0,001	<0,05	<0,05
V_m , см/с						
0,25	6,7±0,68	8,4±0,59	4,5±0,24	< 0,01	>0,05	<0,001
0,5	8,2±0,63	9,7±0,38	4,5±0,21	< 0,001	>0,05	<0,001
0,75	7,5±0,62	9,7±0,48	4,4±0,17	< 0,001	<0,05	<0,001
1	6,6±0,65	8,4±0,59	4,8±0,25	< 0,05	>0,05	<0,001
Колебания в %	19,5	13,4	8,3	< 0,05	>0,05	>0,05
V_d , см/с						
0,25	4,3±0,49	9,8±0,44	3,2±0,29	>0,05	<0,001	<0,001
0,5	4,4±0,53	7,9±0,32	3,0±0,35	< 0,05	<0,001	<0,001
0,75	4,2±0,59	7,3±0,28	3,3±0,36	>0,05	<0,001	<0,001
1	4,3±0,51	9,9±0,45	3,0±0,34	>0,05	<0,001	<0,001
Колебания в %	4,5	35,6	9,0	< 0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p_1 , p_2 – статистическая значимость различий показателей больных СД-2 и пациентов с неосложненной АГ с ГК, соответственно; p_3 – статистическая значимость различий между больными СД-2 + АГ и пациентов с неосложненной АГ.

тонуса, уменьшение диаметра). Отсутствие этого признака свидетельствует, что АГ является симптоматической, а механизм повышения АД связан не с повышением тонуса артериол, а с другими факторами, как это, в частности, было высказано в отношении АГ + СД-2: с гиперволемией и нарушениями МЦ. С указанных позиций лечение АГ у больных СД-2 представляется недостаточно разработанным. Действительно, основные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция) снижают тонус артериол и весьма эффективны при эссенциальной АГ, тогда как применение указанных средств при АГ + СД-2 по существу является бессмысленным (нет уменьшения диаметра артериол). Поэтому, надо полагать, основной антигипертензивный эффект при АГ + СД-2 следует ожидать от применения мочегонных средств

и β -адреноблокаторов, что в практическом плане явно недостаточно, поскольку часто не может привести к желаемым результатам, а именно, к нормализации АД. Поэтому проблема лечения АГ у больных СД-2 еще ждет своего решения и использования УЗДГ артериол и других сосудов системы МЦ с рафинированной оценкой изменения их функционального состояния под влиянием отдельных препаратов может способствовать продвижению в указанном направлении.

Выводы

У больных АГ по сравнению со здоровыми наблюдается увеличение скорости кровотока в артериолах и ее колебания в период диастолы.

У больных СД-2 с сопутствующей АГ скорость кровотока в артериолах резко снижена и уменьшены ее спонтанные колебания.

Литература

1. Poselyugina OB, Nilova SA, Volkov VS, et al. Clinical and functional manifestations of hypervolemia in hypertensive patients. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 2: 13-7. Russian (Поселюгина О.Б., Нилова С.А., Волков В.С. и др. О клинико-функциональных проявлениях гиперволемии у больных артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 2: 13-7).
2. Dedov II, Shestakov MV. Diabetes and hypertension. MIA 2006; 344p. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония. МИА 2006; 44 с.)
3. Borona E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study. Diabetes 1998; 47: 1643-8.
4. Ward R, Sparrow D, Landsberg L, et al. The influence of obesity, insulin and sympathetic nervous system activity on blood pressure. Clin Res 1993; 41: 168-74.
5. Gans RO, Bilo HJ, Donker AJ. The renal response to exogenous insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus in relation to blood pressure and cardiovascular hormonal status. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 794-802.
6. Volkov VS, Rokkina SA, Poselyugina OB. The pathogenesis of hypertension in patients with diabetes mellitus type 2. Clin Med 2006; 3: 34-7. Russian (Волков В.С., Роккина С.А., Поселюгина О.Б. К патогенезу артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клин мед 2006; 3: 34-7).
7. Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: problems and solutions. Diabetes 1998; 1: 7-18. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет 1998; 1: 7-18).

Влияние терапии амлодипином на качество жизни у больных гипертонической болезнью

Илов Н. Н.^{2*}, Шварц Р. Н.¹, Панова Т. Н.¹

¹ГОУ ВПО “Астраханская государственная медицинская академия” Росздрава”; ²НУЗ “Медико-санитарная часть”. Астрахань, Россия

Цель. Оценить влияние антигипертензивной терапии (АГТ) амлодипином на качество жизни (КЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) с разной степенью (ст.) артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. У 97 пациентов с ГБ в возрасте 30-60 лет исследовались показатели КЖ до и после лечения амлодипином.

Результаты. У больных ГБ выявлены исходно низкие показатели КЖ, особенно по шкалам общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья. Монотерапия амлодипином улучшает физический компонент КЖ, но неоднозначно влияет на душевное благополучие. Лучше всего монотерапия амлодипином оказывает

влияние на показатели КЖ больных АГ 1 ст., возможно, она отрицательно влияет на КЖ у пациентов с 2 и особенно 3 ст. АГ, негативно отражаясь на сферах психического здоровья.

Заключение. Проведение мониторинга КЖ в процессе АГТ может существенно повлиять не только на приверженность лечению, но и на создание мотивации к его длительному назначению.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, качество жизни, амлодипин.

Поступила 21/12-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 22-28

Amlodipine therapy effects on quality of life in patients with essential arterial hypertension

Ilov N. N.^{2*}, Schwartz R. N.¹, Panova T. N.¹

¹Astrakhan State Medical Academy; ²Clinico-Medical Unit. Astrakhan, Russia

Aim. To assess the effects of amlodipine therapy on quality of life (QoL) parameters among patients with different stages of essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. In 97 EAH patients, aged 30-60 years, QoL parameters were assessed before and after amlodipine therapy.

Results. In EAH patients, baseline QoL levels were relatively low, especially for the domains of general health, vitality, and mental health. Amlodipine monotherapy improved the physical QoL component, without any clear beneficial impact on mental wellbeing. The largest effect of amlodipine monotherapy on QoL parameters was observed

among Stage I EAH patients. It might be the case that this therapy decreases QoL in Stage II and especially Stage III EAH patients, negatively affecting the mental health domain.

Conclusion. QoL monitoring during antihypertensive therapy could not only improve therapy compliance, but also increase the motivation towards long-term treatment.

Key words: essential arterial hypertension, quality of life, amlodipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 22-28

Антагонисты кальция (АК) являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов (АГП). К настоящему времени опубликованы результаты ряда крупных клинических исследований с применением амлодипина: ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), ЭТНА (Эффективность и безопасность ТеНокса в лечении больных артериальной гипертензией), ЭТНА ПЛЮС и др., в ходе которых убедительно продемонстрированы эффективные антигипертензивные свойства препарата, его органопротективные возможности и способность в значительной степени улучшать сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1].

Опираясь только на данные клинических и параклинических обследований невозможно в полной мере охарактеризовать самочувствие и функционирование больного в повседневной жизни, т. к. клинико-анамнестические показатели способны отразить лишь физическую составляющую общей картины болезни. Поэтому в настоящее время одним из важных интегральных показателей здоровья считается субъективная оценка пациентом своего состояния, которая определена как “качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем”. К настоящему времени доказано, что параметры КЖ больного обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем общесоматический статус [2]. КЖ как прогностический фактор может быть полезным для стратификации больных в клинических исследованиях и выборе стратегии

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: nikolmaks@mail.ru

Тел.: 8-909-375-52-42

[*Илов Н.Н. (*контактное лицо) — врач отделения функциональной диагностики, ¹Шварц Р.Н. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, ¹Панова Т.Н. — зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики].

индивидуального ведения больного. Указанный подход обеспечивает эффективный контроль над качеством медицинской помощи, максимально отвечающей интересам больного и членов его семьи.

Влияние основных АГП и, в т.ч. дигидропиридиновых АК (дАК) на КЖ изучалось уже неоднократно с использованием разных методов.

Мета-анализ исследований КЖ показал, что длительная антигипертензивная терапия (АГТ) не ухудшает ни КЖ в целом, ни его составляющих [3, 4]. При исследовании разных представителей класса АК было показано неодинаковое их влияние на КЖ. На фоне приема нифедипина есть указания на уменьшение числа и степени (ст.) выраженности жалоб, связанных с заболеванием; тенденцию к повышению социальных способностей; при этом достоверно ухудшились психологические способности больных [5]. Нифедипин GITS улучшал общий показатель КЖ, а также показатели некоторых шкал (умственной и эмоциональной деятельности, общего восприятия здоровья, благополучия на работе, проведения досуга) [6]. Амлодипин оказывал сопоставимое с плацебо воздействие на КЖ [7]. Определенное отношение к КЖ больных имеет тот факт, что поступление препарата в кровоток не связано с приемом пищи. Следовательно, не имеет значения, когда (до, во время или после еды) пациент принимает лекарство [8].

Таким образом, не вызывает сомнения, что оценка влияния терапии на КЖ в настоящий момент является важной составляющей оценки эффективности лечения. Однако имеющиеся результаты исследований КЖ у пациентов с АГ на фоне АГТ имеют в своей основе наблюдение через длительные периоды времени (>3 мес.). Вместе с тем, практика показывает, что особое значение имеет изменение КЖ в ближайший период после начала АГТ, поскольку именно в это время у пациента формируется приверженность назначенному лечению.

Цель исследования — оценить влияние терапии амлодипином на КЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ) с разной ст. повышения артериального давления (АД).

Материал и методы

В исследование были включены 97 больных ГБ с систолическим АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическим АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., в возрасте 30–60 лет, проходившие амбулаторное лечение в поликлинике НУЗ “Медико-санитарная часть” г. Астрахань (таблица 1). Исключались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 3 мес. до включения в исследование, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по NYHA IV функционального класса (ФК), аутоиммунными заболеваниями и злокачественными новообразованиями. В исследование не включали больных с кризовым течением ГБ ввиду невозможности проведения периода “отмывания” (угроза здоровью после отмены АГП).

Большая часть исследуемых больных получали АГТ, включающую прием β -адреноблокаторов (β -АБ), диуретиков, АК, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), причем в 44% случаев пациенты получали монотерапию, в 28% — комбинированную терапию 2 (15%) или 3 (13%) АГП (таблица 2).

Для исследования КЖ использовался общий опросник SF-36, в котором 36 пунктов сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьируют между 0% и 100%, где 100% представляет полное здоровье. Все шкалы формируют 2 показателя: душевное и физическое благополучие. Кроме того, использовался специальный опросник по оценке КЖ у больных ССЗ (Аронов Д. М., Зайцев В. П., 2002), в соответствии с ответами, по которым рассчитывался суммарный балл (СБ) КЖ.

Согласно протоколу исследования, на первом визите (В₁) пациент, соответствующий критериям включения, ознакомился с целью проведения исследования, подписывал информированное согласие. Проводился физикальный осмотр, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях. В течение 7 сут. пациенту отменялась вся АГТ (период “отмывания”). На визите В₀ проводился физикальный осмотр, включающий измерение АД в покое, исследование КЖ. Кроме регистрации САД и ДАД, высчитывалось среднее АД (срАД) по формуле: $\text{срАД} = \text{САД} + 2 \times \text{ДАД} / 3$. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то ему выдавался амлодипин в суточной дозе 5 мг. При этом пациент был проинформирован о режиме приема препарата и возможных побочных эффектах (ПЭ), о которых он должен был немедленно поставить в известность врача. Первый прием препарата проводился в клинике в присутствии врача. Дома пациент самостоятельно контролировал уровень АД и в случае неэффективности назначенной АГТ через 1 нед. после назначения препарата увеличивал суточную дозу препарата до 10 мг.

Визит В₁ проводился через 2 нед (± 3 сут) после визита В₀. Он включал физикальный осмотр с измерением АД. В случае достижения “целевых” цифр АД (<140/90 мм рт.ст., а при наличии сахарного диабета (СД) <130/85 мм рт.ст.) проводилось повторное исследование КЖ, исследование считалось завершенным, полученные данные использовались для дальнейшего анализа. Пациенту давались рекомендации по дальнейшему образу жизни. При не достижении “целевых” цифр АД пациенту к лечению добавлялся ИАПФ лизиноприл, проводилось повторное исследование КЖ. Однако данные, полученные после комбинированной АГТ, для дальнейшего анализа и интерпретации в этой работе не использовались.

Для обработки материала и проведения статистического анализа в исследованных гр. использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft). Проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приближенно нормальное распределение, описаны в формате среднее значение (среднее квадратическое отклонение), в случае отличного

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Гр. амлодипина
Число обследованных, n	97
Мужчины/женщины, n (%)	68 (70 %)/29 (30 %)
Средний возраст, лет	46,7±8,0
Курение, n (%)	32 (33 %)
Абдоминальное ожирение 1-2 степени, n (%)	13 (13 %)
Давность АГ, лет	7,7±0,9
Гиперхолестеринемия, n	50
СД 2 типа, компенсированный, n (%)	9 (9 %)
ГБ I стд., n	21
ГБ II стд., n	44
ГБ III стд., n	32
ГМЛЖ, n	4
ИБС. Стенокардия напряжения, n	7
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, n	2
НМК в анамнезе, n	3
Риск низкий (по SCORE до 5 %), n	74
Риск средний (по SCORE 5-10 %), n	10
Риск высокий (по SCORE более 10 %), n	13
САД/ДАД; срАД, мм рт.ст.	170,3 (16,2)/96,6 (7,2); 121,2 (8,7)

Таблица 2

Фармакологическая характеристика участников исследования

	β-АБ	Диуретики	АК	ИАПФ	Не получали АГТ
ГБ I стд.	5 %	2 %	1 %	8 %	8 %
ГБ II стд.	15 %	8 %	1 %	22 %	11 %
ГБ III стд.	12 %	13 %	3 %	23 %	9 %

от нормального распределения, центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых гр. проводили при помощи непараметрических методов: метод Краскела-Уоллиса (для сравнения ≥3 независимых гр.), критерий Вилкоксона для парных сравнений (для сравнения двух зависимых гр.). Анализ связи проводился с использованием непараметрического метода Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При исследовании КЖ у больных ГБ до назначения терапии амлодипином были получены показатели, представленные на рисунке 1.

Наиболее значимые изменения показателей КЖ регистрировались по шкалам GH, VT и MH, что указывает на субъективно сниженное состояние здоровья, ухудшение жизненной активности, свидетельствует о наличии депрессивных, тревожных

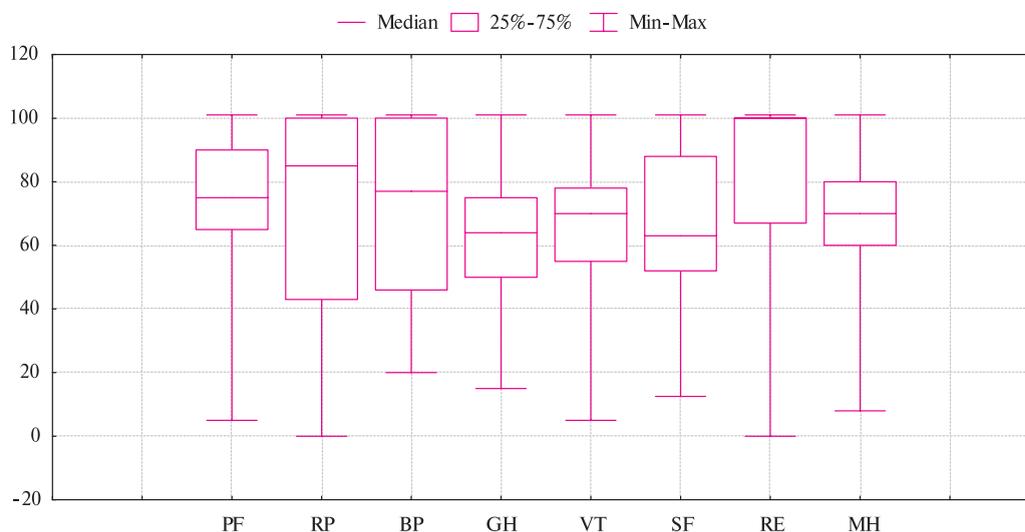


Рис. 1. Распределение показателей КЖ у больных ГБ до терапии амлодипином.

Таблица 3

Динамика изменения АД у больных ГБ с разной ст. АГ на этапах исследования

Визит Ст АГ	Визит В ₁ *	Визит В ₀ *	Визит В ₁ *
1 ст.	147 (5,7)/90,3 (1,1); 109,2 (2,3)	149 (5,3)/91,7 (3,1); 111,9 (2,5)	128,1 (5,7)/82,5 (2,6); 97,7 (2,5)
2 ст.	167,7 (5,7)/96,8 (6,9); 120,5 (5,2)	171,5 (5,3)/98,2 (6,4); 125,3 (5,8)	127,9 (6,5)/82,1 (2,5); 97,4 (2,6)
3 ст.	187,9 (7,6)/100,1 (7,2); 129,4 (5,1)	188,6 (7,8)/101,2 (7,2); 131,1 (4,7)	130,4 (3,7)/83,6 (2,3); 99,2 (1,3)

Примечание: * — результаты указаны в виде среднего значения (среднее квадратическое отклонение).

состояний, психологическом неблагополучии больных ГБ.

При анализе показателей КЖ в гр., составленных на основании разных ст. повышения АД, статистически значимые различия ($p < 0,05$) определяются по шкалам PF, GH, VT, SF, MH (рисунок 2).

Изменение показателей шкалы PF коррелирует со степенью АД: чем выше уровень АД, тем ниже оценочные параметры этой шкалы, что может указывать на ограничение выполнения физических нагрузок (ФН) пациентами с повышенным АД. Та же тенденция прослеживается и в отношении шкалы SF, характеризующей социальную активность пациентов. Из полученных результатов следует, что пациенты с ГБ в некоторых случаях в силу своего заболевания ограничивают общение с семьей, друзьями, соседями и в коллективе, причем вынуждены это делать преимущественно пациенты с высокими цифрами АД (PF у больных с 1 ст. АГ — 76% (72%; 81%), 2 ст. — 67,5% (63%; 76,5%), 3 ст. — 59% (53%; 67,5%).

У обследованных больных выявляются и снижение показателей психологического компонента здоровья (MH), что может свидетельствовать о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психологическом неблагополучии. Низкие показатели по этой шкале были отмечены у больных со 2 и 3 ст. АГ. По всей видимости, существует обратная связь между

уровнем положительных эмоций и величинами АД, которые зачастую определяют субъективную оценку состояния своего здоровья. У этой же когорты больных отмечаются низкие показатели по шкале VT — шкале жизненной активности. Ощущение себя полным сил и энергии определяется намного чаще у пациентов с 1 ст. АГ, и, наоборот, при более высоких значениях АД быстрее развивается утомление, снижение жизненной активности: VT у больных с 1 ст. АГ — 67,5% (52%; 76,5%), 2 ст. — 54% (40,5%; 67,5%), 3 ст. — 58% (45%; 67,5%).

При оценке разных параметров КЖ доминирующим при изучении влияния АГТ считается шкала GH, дающее представление об общем состоянии здоровья, субъективной оценке состояния своего здоровья самим пациентом. Выявлено прогрессирующее снижение этого показателя по мере роста АД: GH у больных с 1 ст. АГ — 72% (63%; 76,5%), 2 ст. — 56% (47%; 63%), 3 ст. — 43% (36%; 54%). Учитывая эту закономерность, у пациентов с АГ 3 ст. определяется самая низкая оценка как своего состояния (что логично, учитывая высокое АД), так и перспектив своего лечения. Безусловно, это стоит учитывать при АГТ, поскольку низкая оценка перспектив лечения зачастую на практике означает отсутствие требуемого комплайенса, а, следовательно, неэффективность терапии.

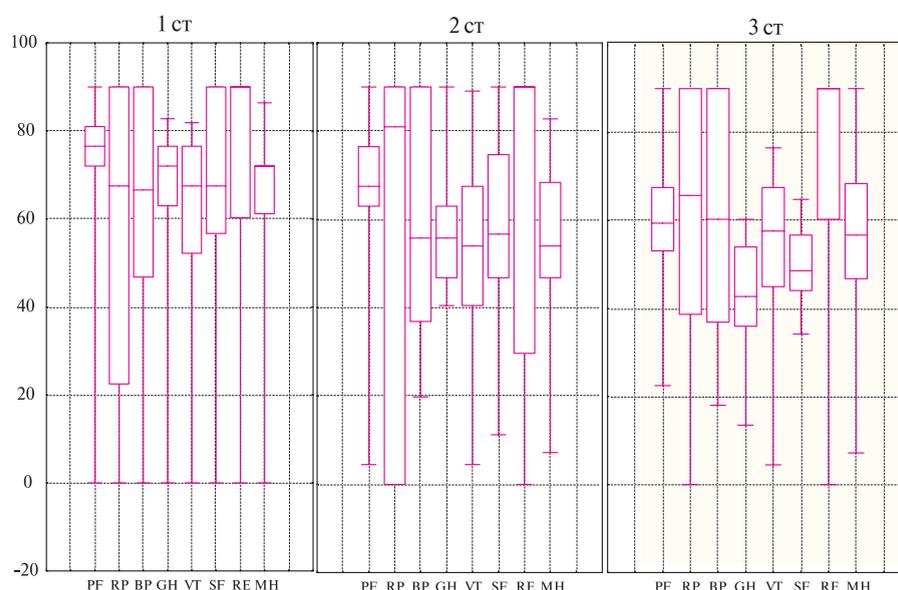


Рис. 2 Распределение показателей КЖ у больных с разной ст. АГ.

Динамика изменений показателей КЖ после терапии амлодипином

Показатель КЖ		До лечения**	После лечения**	Уровень достоверности, p
PF	1 ст.	76,5 (72; 81)	73 (70; 78)	0,3
	2 ст.	67,5 (63; 76,5)	63 (59; 71)	0,12
	3 ст.	50,5 (45; 57)	59 (53; 67,5)	0,01
RP	1 ст.	67,5 (22,5; 90)	65 (23; 91)	0,12
	2 ст.	81 (0; 90)	82 (0; 91)	0,3
	3 ст.	66 (39; 90)	66 (39; 91)	0,19
BP	1 ст.	67 (47; 90)	72 (47; 91)	0,07
	2 ст.	56 (37; 90)	56 (37; 91)	0,4
	3 ст.	60 (37; 90)	66 (41; 100)	0,1
GH	1 ст.	72 (63; 76,5)	91 (88; 100)	0,006
	2 ст.	56 (47; 63)	64 (53; 72)	0,002
	3 ст.	43 (36; 54)	37 (31; 47)	0,1
VT	1 ст.	67,5 (52; 76,5)	62 (47; 73)	0,1
	2 ст.	54 (41; 67,5)	54,5 (41; 68)	0,09
	3 ст.	58 (45; 67,5)	58 (45,5; 68)	0,07
SF	1 ст.	67,5 (57; 90)	74 (57; 91)	0,12
	2 ст.	57 (47; 75)	47 (39; 62)	0,001
	3 ст.	49 (44; 57)	42 (38,5; 49)	0,02
RE	1 ст.	90 (60; 90)	90 (30; 90)	0,2
	2 ст.	90 (30; 90)	91 (30; 91)	0,18
	3 ст.	90 (60; 90)	91 (61; 91)	0,03
MH	1 ст.	72 (61; 72)	86 (73; 97)	0,01
	2 ст.	54 (47; 68)	54,5 (47; 69)	0,08
	3 ст.	57 (47; 68)	57 (47; 69)	0,6
СБ	1 ст.	-1 (-3; 0)	-1 (-2; -1)	0,12
	2 ст.	-3 (-6; -1)	-3 (-6; -1)	0,1
	3 ст.	-4 (-10; -1)	-3 (-8; 0)	0,01

Примечание: ** — результаты указаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля).

Во всех исследуемых гр. определяются низкие показатели СБ, также коррелирующие со ст. повышения АД: у больных с 1 ст. АГ — -1 (-3; 0), 2 ст. — -3 (-6; -1), 3 ст. — -4 (-10; -1). При анализе ответов на специализированный опросник выявлено, что подавляющее большинство пациентов (74%) не считает свою жизнь вполне полноценной и связывают это частично со своим заболеванием, причем конкретно с необходимостью лечиться: необходимостью обращаться к врачу, принимать лекарства и др. В разделе изменения в жизни, связанные с АГ, пациенты особенно обращают внимание на возможное снижение заработной платы (81%), необходимость ограничить курение или отказаться от него (37%).

Таким образом, КЖ больных ГБ определяется ст. АГ: ухудшение КЖ отмечается уже при 1 ст. повышения АД, наихудшие показатели КЖ наблюдаются при АГ 3 ст., что коррелирует с результатами, полученными другими авторами [9]. Проведенный корреляционный анализ указывает на наличие статистически достоверных отрицательных корреляций между уровнем ДАД и показателями КЖ по шкалам GH и BP ($r=-0,32$ и $r=-0,30$, соответственно).

По результатам обследования на визите В₁ 49 пациентов достигли целевого уровня АД (таблица 3). ПЭ в этой гр. больных зарегистрированы не были.

Следует отметить, что среди достигших целевого уровня АД почти поровну вошли больные с АГ 1-3 ст.: АГ 1 ст. — 16 (32%), АГ 2 ст. — 20 (38%),

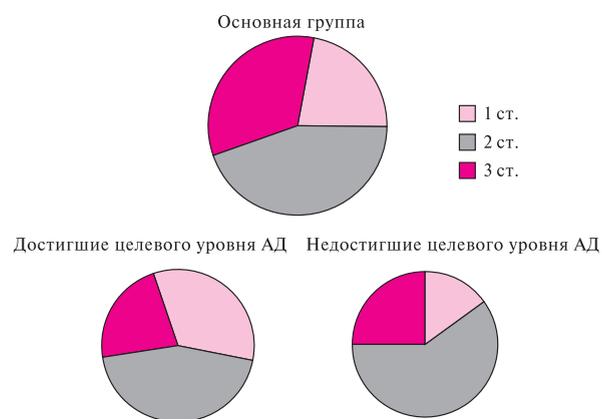


Рис. 3 Распределение больных в зависимости от ст. АГ.

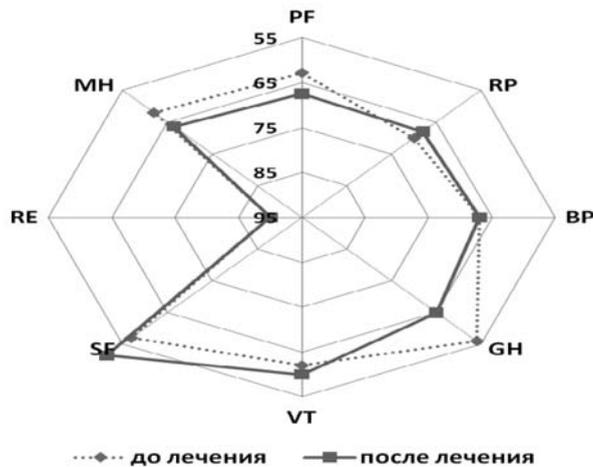


Рис. 4 Сравнение показателей КЖ у больных ГБ до и после терапии амлодипином (оси составлены в обратном порядке значений).

АГ 3 ст. — 14 (28%). Однако если провести детальный анализ гр., составленных в зависимости от ст. повышения АД до начала терапии, выявляется, что среди пациентов с исходной АГ 1 ст. на фоне монотерапии амлодипином 80% достигли целевых значений АД; среди больных АГ 2 ст. целевого АД достигли 43%, при 3 ст. АД — лишь 42% пациентов (рисунок 3). 14 больных достигли “целевых” значений АД при приеме амлодипина в дозе 5 мг/сут., 83 больных (85,6%), согласно протокола, самостоятельно увеличили дозу амлодипина до 10 мг/сут. При этом 48 (49,5%) больных, получавших амлодипин в дозе 10 мг/сут., “целевых” значений АД на визите В₁ не достигли: у них регистрировались следующие значения САД/ДАД; срАД: 150,1 (14,7)/90,9 (5,5) мм рт.ст.; 110,7 (7,7) мм рт.ст.

Обращает внимание достаточно высокий процент больных АГ 3 ст. (42%), достигших целевых значений на фоне монотерапии амлодипином. Доминирующее большинство исследований по оценке монотерапии ГБ в качестве критерия не включения в исследование выбирают тяжелую АГ (3 ст. повышения АД). Видимо, такой выбор связан с позицией Национальных и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, в которых рекомендуется больным с таким АД в качестве стартовой терапии выбирать сразу комбинацию ≥ 2 АГП [10]. Вместе с тем, известны клинические исследования, причем отечественные, в которых также изучалась эффективность монотерапии для лечения АГ 3 ст. В исследовании ЭТНА Плюс изучалась антигипертензивная эффективность и безопасность лечения (амлодипином) у больных АГ разных возрастных гр. в реальной клинической практике. Исходно у 27% пациентов, включенных в исследование, была диагностирована АГ 3 ст. После 6 нед. монотерапии амлодипином 3 ст. повышения АД регистрировалась только у 2% пациентов, а к 16 нед. терапии 87% всех принявших в исследовании участие достигли целевых величин АД [11].

В настоящем исследовании после терапии амлодипином отмечается прирост показателей КЖ по шкалам GH и PF, что может указывать на изменение позиции пациента к АГ — более оптимистичный взгляд на перспективы лечения, повышение приверженности. Положительный эффект терапия оказывает и на психическое здоровье (шкала MH), уменьшая частоту депрессивных и тревожных состояний, что особенно важно, учитывая мнение ряда авторов, подчеркивающих воздействие АГ на эту сферу КЖ пациентов [7,12] (рисунок 4). Улучшение КЖ после терапии амлодипином, проявляющееся снижением тревоги, приведено в других работах [13]. Между тем, в некоторых исследованиях были получены обратные результаты: в одном из них при использовании амлодипина у больных АГ регистрировалось улучшение физической составляющей КЖ (по шкалам BP ($p < 0,001$) и ролевого PF ($p < 0,01$)), оставляя практически неизменным восприятие социального благополучия ($p > 0,05$), усиление тревоги за состояние собственного здоровья и ухудшение общего фона настроения ($p < 0,05$) [14]. Однако стоит отметить, что данные результаты были получены у пациентов более молодого возраста (средний возраст — $22,45 \pm 2,15$ года), в исследование не были включены больные с 3 ст. АГ, кроме того, оценивалось влияние более длительной терапии амлодипином (24 нед.).

Таким образом, после терапии амлодипином регистрируется улучшение показателей, характеризующих физический компонент КЖ (шкалы GH, PF). Однозначно оценить влияние проведенного лечения на психологический компоненты здоровья не представляется возможным. Отмечается уменьшение значений шкалы SF, что, возможно, свидетельствует о снижении уровня общения больных после терапии амлодипином. Учитывая неоднозначность изменений психологического компонентов КЖ на фоне АГТ амлодипином, особый интерес вызывает изменение разных сфер КЖ у пациентов с различной ст. повышения АД (таблица 4).

У пациентов с АГ 1 ст. после проведенной терапии определяется статистически достоверное увеличение показателей КЖ по шкалам GH и MH. Вероятно, достижение “целевых” значений АД у больных с 1 ст. АГ ассоциируется с улучшением субъективной оценки больным состояния своего здоровья. Важно, что прирост по шкале GH может указывать и на более оптимистичный взгляд самих больных на перспективы лечения, что, как правило, определяет высокую приверженность назначенной терапии. На этом позитивном эмоциональном фоне вполне логичным кажется увеличение значений MH, являющегося индикатором положительных эмоций.

При 2 ст. АГ также определяется увеличение показателей шкалы GH, что, возможно, указывает на то, что пациенты в целом позитивно оценивают

назначенную АГТ и ее влияние на свое здоровье. Между тем, у той же гр. пациентов выявляется статистически достоверное снижение значений шкалы SF, что может свидетельствовать об ограничении социальных контактов. Принимая во внимание появление таких изменений после терапии амлодипином и положительную динамику по шкале GH, создается впечатление, что ограничение социальной активности у пациентов с АГ 2 ст. возможно связано не только с самим заболеванием, но и с назначенным лечением. Между тем, не представляется возможным разграничить влияние на данный аспект КЖ АГТ как таковой и рекомендаций по изменению образа жизни. Возможно, именно необходимость изменить свой образ жизни в некоторых случаях может субъективно расцениваться пациентами как фактор, ограничивающий общение.

В гр. больных с 3 ст. АГ на фоне АГТ отмечается снижение показателей SF, RE, а также СБ. Необходимость ограничить социальные контакты (снижение показателей шкалы SF) в итоге ухудшает эмоциональное состояние, что мешает выполнению повседневной деятельности (снижение показателей шкалы RE). Таким образом, у больных с 3 ст. АГ после АГТ выявляются признаки снижения показателей, касающихся психологического компонента КЖ. Вместе с тем, регистрируется статистически достоверное повышение показателей шкалы физического компонента — PF. Это может объясняться выводами крупных, рандомизированных исследований,

доказавших, что при назначении пролонгированных дАК улучшается переносимость ФН вследствие снижения АД, уменьшения периферического сосудистого сопротивления, в результате чего сокращается потребность миокарда в кислороде при физической работе [15].

Выводы

У больных ГБ определяются исходно низкие показатели КЖ, особенно по шкалам общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья. Вероятно, изменение показателей КЖ обратно коррелирует со ст. АГ.

Монотерапия амлодипином улучшает физический компонент КЖ (шкалы общего здоровья GH, физического функционирования PF), но неоднозначно влияет на душевное благополучие (улучшаются показатели по шкале психического здоровья MH, но уменьшаются — по шкале социального функционирования SF).

Лучше всего монотерапия амлодипином оказывает влияние на показатели КЖ больных АГ 1 ст., возможно, она отрицательно влияет на КЖ у пациентов с 2 и особенно 3 ст. АГ, негативно отражаясь на сферах психического здоровья.

В связи с вышеперечисленным, проведение мониторинга КЖ в процессе АГТ может существенно повлиять не только на приверженность лечению, но и на создание мотивации к его длительному назначению.

Литература

1. Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Амлодипин: возможности снижения риска осложненной артериальной гипертензии. Справ поликлин врача 2010; 1: 17-20.
2. Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: количественная оценка результата антигипертензивной терапии. Издательство "Академия Естественных наук" 2008.
3. Кобер Д.В., Соловьёва Н.В. Влияние гипотензивной терапии на показатели качества жизни и результаты СМАД у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. Вест новых мед технологий 2007; XIV (2): 33-4.
4. Андреева Г.Ф. Влияние гипотензивных препаратов на качество жизни больных артериальной гипертензией. РФК 2009; 5(2): 55-8.
5. Шупина М.И., Повстяная А.Н. Методические рекомендации для врачей под редакцией проф. Г.И.Нечаевой. Применение способа индивидуальной оценки совокупности параметров для ранней диагностики АГ у молодых людей. Омск 2005; 28 с.
6. Кашерининов Ю. Р., Шаваров А. А., Виллевалде С. В. и др. Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом. Артер гипертензия 2004; 10(4): 211-3.
7. Нечаева Г.И., Терещенко Ю.В., Логинов Л. Е. Опыт применения амлодипина у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией. Леч врач 2010; 2: 17-20.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Издание 15, 2009, с. Б-243.
9. Trevisol, Daisson J; Moreira, et al. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hypertension 2011; 29(2):179-88.
10. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение 2 к ж "Кардиоваск тер профил" 2008; 7(6).
11. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Роль антагонистов кальция III поколения в лечении артериальной гипертензии у пациентов с кардиоваскулярной патологией. РМЖ. Кардиология 2010; 18(3): 113-8.
12. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. Москва 2005; 777 с.
13. Шуникова М.И. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. Cons med 2008; 10 (11): 30-5.
14. Терещенко Ю.В., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: клиническая эффективность амлодипина. Материалы международного конгресса "Кардиология на перекрестке наук". Тюмень 2010; 19-21.
15. Blood pressure Lowering treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2000; 355: 1955-64.

Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным селективной коронароангиографии

Григорьева Н. Ю.^{1*}, Шарабрин Е. Г.¹, Кузнецов А. Н.¹, Королева Т. В.², Блинов П. А.², Шахов Е. Б.¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия; ²Городская клинической больницы № 5. Нижний Новгород, Россия

Цель. Изучить особенности поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии (КАГ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследованы 907 больных ИБС. I группу (гр.) составил 251 больной ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Во II гр. включены 656 пациентов только с ИБС. КАГ выполнена 582 (64,2%) больным, в т.ч. в I гр. – 184 (73,3% от количества пациентов в гр.), в гр. II – 398 (60,7% от количества пациентов гр.).

Результаты. У больных сочетанной сердечно-легочной патологией по сравнению с пациентами ИБС преобладали двух- и трехсосудистые поражения коронарного русла – гр. I – 70,6% vs гр. II – 53,8% ($p=0,002$). У больных гр. I общее количество баллов по шкале Syntax

было достоверно выше, чем у пациентов гр. II: $24,7\pm 4,1$ и $18,7\pm 3,1$ соответственно.

Заключение. У больных сочетанной сердечно-легочной патологией наблюдается более выраженное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в т.ч. по степени стенозов, по объему поражения коронарного русла, протяженности поражений, стенозированию устьевых сегментов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, коронарное русло, коронароангиография.

Поступила 04/10-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 29-32

Coronary artery status in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: results of selective coronary angiography

Grigorieva N. Yu.^{1*}, Sharavrin E. G.¹, Kuznetsov A. N.¹, Koroleva T. V.², Blinov P. A.², Shakhov E. B.¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy; ²City Clinical Hospital No. 5. Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To study the specifics of coronary artery pathology in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using the data of selective coronary angiography (CAG).

Material and methods. In total, 907 CHD patients were examined. Group I included 251 participants with CHD and COPD; Group II included 656 individuals with CHD only. CAG was performed in 582 patients (64,2%): 184 from Group I (73,3%) and 398 from Group II (60,7%).

Results. In patients with the combination of cardiac and pulmonary disease, the prevalence of two- and three-vessel pathology was higher, compared to CHD-only patients: 70,6% in Group I vs. 53,8%

in Group II ($p=0,002$). In Group I, the Syntax Scale score was significantly higher than in Group II ($24,7\pm 4,1$ vs. $18,7\pm 3,1$, respectively).

Conclusion. Patients with combined cardiac and pulmonary pathology demonstrated a more severe coronary artery atherosclerosis, based on such CAG parameters as stenosis degree, number of involved vessels, size and location of lesions, and proximal stenosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, coronary arteries, coronary angiography.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 29-32

«Золотым стандартом» диагностики поражения коронарных артерий (КА) сердца является селективная коронароангиография (КАГ). Этот метод у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет объективно оценить тип кровоснабжения сердца, локализацию, распространенность и степень сужения КА [1-3], дать суммарную оценку состояния коронарного русла [4]. Но если в литературе

приводятся данные о частоте поражения отдельных ветвей КА при ИБС, взаимосвязи характера измененный русла и варианта ИБС [5, 6], то подобные сведения, касающиеся ИБС при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в доступной литературе отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей поражения коронарного

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: grigoreva28@mail.ru

Тел.: (831) 438-98-19

[*Григорьева Н. Ю. (*контактное лицо) – ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ¹Шарабрин Е. Г. – заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ²Кузнецов А. Н. – заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии, ²Королева Т. В. – заведующая кардиологическим отделением, ²Блинов П. А. – заведующий отделением рентгенохирургических методов исследования, ¹Шахов Е. Б. – аспирант кафедры хирургии им. Б.А. Королева].

русла по данным селективной КАГ у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Обследованы 907 больных ИБС. Всем пациентам проведено полное клинико-инструментальное обследование. В зависимости от наличия сопутствующей хронической легочной патологии больные разделены на две группы (гр.). I (основную) гр. (ОГ) составил 251 больной ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Во II (контрольную) гр. (ГК) включены 656 пациентов только с ИБС. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Использована классификация ИБС по ВОЗ 1979 с поправками ВКНЦ АМН СССР 1984. Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в Международной Программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [7].

Критериями включения в исследование были: стабильная стенокардия (СтС) III функционального класса (ФК), сопутствующая ХОБЛ с дыхательной недостаточностью не \leq II степени (ст.) вне обострения. Не участвовали больные нестабильной стенокардией (НС), инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в течение последних 5 мес., сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) $>$ III ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), дыхательной недостаточностью (ДН) $>$ II ст., ХОБЛ в стадии обострения, другими заболеваниями легких, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Больные имели клинику стенокардии. Все они были госпитализированы в 4 кардиологическое отделение городской клинической больницы №5 планово для определения дальнейшей тактики лечения: только медикаментозного или необходимости реваскуляризации миокарда, в связи с чем направлены на селективную КАГ.

В соответствии с показаниями к КАГ, изложенными в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии [2], селективная КАГ выполнена 582 (64,2%) больным, в т.ч. в ОГ (ИБС и ХОБЛ) – 184 (73,3% от количества пациентов в гр.), в ГК (ИБС) – 398 (60,7% от количества пациентов гр.). Это были пациенты

со СтС III ФК и высокой вероятностью наличия коронарной болезни сердца (КБС), особенно при отсутствии адекватного ответа на медикаментозную терапию (класс I уровень доказательности B), имеющие серьезные желудочковые аритмии (класс I уровень доказательности C) и/или неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов при наличии среднего или высокого риска КБС (класс IIa уровень доказательности C) [2].

Внутрисосудистое вмешательство выполнено на рентгенохирургической установке Advantx LCV+ («General Electrics», Франция). Селективная КАГ проведена по методу Джадкинса, 1967. Использовали контрастные вещества Визипак 320, Омнипак 350, Ультравист 370. Количество контраста за одно введение в КА составляло 5-7 мл с объемной скоростью 2-3 мл/с. Общий объем вводимого контрастного вещества не превышал 1,5 мл/кг.

Определяли тип коронарного кровоснабжения сердца (правый, левый, сбалансированный), локализацию и распространенность поражений, степень стенозирования КА (%), наличие или отсутствие коллатерального кровотока. Также проводилась количественная оценка степени поражения коронарного русла по протоколу исследования SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) [8].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. [9]. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение, sd – среднее квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

Летальных случаев при проведении селективной КАГ не было. Умеренно выраженная реакция на контраст в виде тошноты, рвоты отмечена в ОГ у 5 (2,7%) пациентов, в ГК – у 11 (2,8%). Обширная гематома в области пункции бедренной артерии, не потребовавшая хирургического лечения, наблюдалась в ОГ у 3 (1,6%), в ГК – у 5 (1,3%). Кровотечение из пункционного отверстия бедренной артерии, не потребовавшее хирургического восстановления целостности артерии, отмечено по

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

	ОГ (ИБС+ХОБЛ)	ГК (ИБС)
Общее количество пациентов, абс.	251	656
Мужчины, абс. (% в гр.)	148 (59,0%)	377 (57,5%)
Женщины, абс. (% в гр.)	103 (41,0%)	279 (42,5%)
Средний возраст, лет	62,1 \pm 10,4	60,6 \pm 9,8
Длительность течения ИБС, лет	6,2 \pm 4,6	7,8 \pm 5,4
Длительность течения ХОБЛ, лет	13,6 \pm 6,2	-
СтС I ФК, абс. (% в гр.)	2 (0,8%)	16 (2,4%)
СтС II ФК, абс. (% в гр.)	89 (35,5%)	267 (40,7%)
СтС III ФК, абс. (% в гр.)	160 (63,7%)	373 (56,9%)
ИМ в анамнезе, абс. (% в гр.)	156 (62,7%)	301 (45,9%)
АГ I или II ст., абс. (% в гр.)	210 (83,6%)	459 (70,0%)
ХОБЛ I ст., абс. (% в гр.)	61 (24,5%)	-
ХОБЛ II ст., абс. (% в гр.)	190 (75,5%)	-

Примечание: АГ – артериальная гипертония.

Таблица 2

Сравнение анатомических характеристик коронарного русла у больных различных клинических групп

	ОГ (ИБС и ХОБЛ) n= 184	ГК (ИБС) n=398	p
Обычное отхождение КА от аорты, абс. (%)	176 (95,7%)	386 (97,0%)	0,101
Отхождение правой КА от некоронарного синуса аорты, абс. (%)	3 (1,6%)	4 (1,1%)	0,854
Отхождение огибающей КА от правой КА, абс. (%)	2 (1,1%)	4 (1,1%)	1,000
Отхождение огибающей КА от левого коронарного синуса аорты, абс. (%)	3 (1,6%)	4 (1,1%)	0,854
Правый тип коронарного кровообращения, абс. (%)	105 (57,1%)	256 (64,3%)	0,083
Левый тип коронарного кровообращения, абс. (%)	79 (42,9%)	142 (35,7%)	0,083

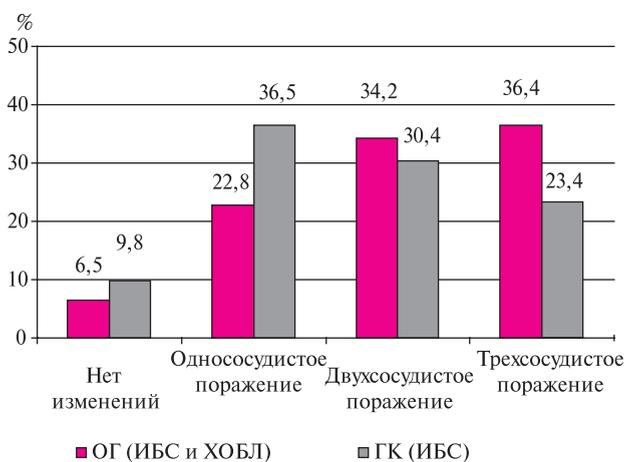
Таблица 3

Сравнение параметров шкалы Syntax у больных исследуемых групп

	ОГ (ИБС и ХОБЛ) n=184	ГК (ИБС) n=398	p
Общее количество баллов Syntax, баллы	24,7±4,1	18,7±3,1	0,019
Поражение КА по шкале Leaman D.M., баллы(M+sq)	17,3±2,2	13,3±1,2	0,022
Характеристика хронической тотальной окклюзии, абс. (%) – баллы (M+sq)	23 (12,5%) 3,3±0,4	45 (11,3%) 3,4±0,5	0,897
Характеристика трифуркационного поражения, абс. (%) – баллы (M+sq)	17 (9,2%) 4,8±1,1	26 (6,5%) 4,3±1,1	0,126
Характеристика бифуркационных поражений, баллы, абс. (%) – баллы (M+sq)	37 (20,1%) 2,3±0,9	56 (14,1%) 2,1±0,9	0,367
Устьевые поражения (Aorto ostial stenosis), абс. (%)	32 (17,4%)	43 (10,8%)	0,048
Выраженная извитость, абс. (%)	76 (41,3%)	114 (28,6%)	0,011
Общее количество поражений длиной >20 мм, абс. (%)	44 (23,9%)	51 (12,8%)	0,027
Выраженный кальциноз КА, абс. (%)	56 (30,4%)	113 (28,4%)	0,336
Диффузное поражение сосудов, абс. (%)	23 (12,5%)	57 (14,3%)	0,473

одному пациенту в ОГ и ГК – 0,5% и 0,25%, соответственно. Тромбозов бедренной артерии в месте доступа не отмечено.

У большинства больных в обеих гр. отмечено обычное отхождение КА от аорты: левая КА началась стволом от левого коронарного синуса с последующим разделением на переднюю межжелудочковую и огибающую артерии; правая КА – от правого коронарного синуса аорты. Практически в одинаковом проценте случаев у больных



различных гр. встречались аномальное отхождение
Рис. 1 Количество пораженных КА у больных исследуемых групп.

правой КА от некоронарного синуса аорты, а также огибающей артерии от левого коронарного синуса отдельным устьем (таблица 2).

У больных ОГ чаще наблюдался левый тип коронарного кровообращения, у пациентов ГК – правый тип, хотя различия были недостоверны.

У больных ОГ по сравнению с пациентами ГК преобладали двух- и трехсосудистые поражения: ОГ – 70,6% vs ГК – 53,8% (p=0,002) (рисунок 1).

Для комплексной оценки состояния коронарного русла у исследуемых больных использовали систему Syntax [8]. Следует отметить, что эта система не является классификацией и была создана для определения степени «удобства» при проведении рентгенэндоваскулярного или хирургического вмешательства.

Шкала Syntax была основана на следующих способах оценки поражения коронарного русла.

- Классификация American Heart Association коронарного русла, модифицированная для исследования ARTS (Arterial Revascularisation Therapy Study).
- Шкала оценки ангиографической морфологии по Leaman DM 1986.
- Классификация повреждений коронарных артерий ACC/AHA.
- Классификация тотальных окклюзий.

– Классификации бифуркационных поражений Duke-ICPS с исправлениями и дополнениями по Medina.

У больных ОГ общее количество баллов по шкале Syntax достоверно выше, чем у пациентов ГК: $24,7 \pm 4,1$ и $18,7 \pm 3,1$, соответственно (таблица 3).

Это свидетельствует о более выраженных морфо-функциональных изменениях в КА у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией. Увеличение количества баллов у больных ОГ происходило за счет более частого стенозирования устьев КА, увеличения протяженности поражений (> 20 мм), а также формирования выраженной извитости коронарных артерий. Последнее, по всей видимости, обусловлено неравномерным изменением толщины миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки, т.е. вызвана ремоделированием камер сердца.

родки, т.е. вызвана ремоделированием камер сердца.

Заключение

Селективная КАГ является информативным и безопасным методом оценки морфологии КА. У больных ИБС и ХОБЛ выявлены некоторые ангиографические особенности поражения коронарного артериального русла по сравнению с пациентами с изолированной ИБС.

У больных сочетанной сердечно-легочной патологией наблюдается более выраженное атеросклеротическое поражение КА, в т.ч. по степени сужения, по объему поражения коронарного русла, протяженности поражения, стенозированию устьевых сегментов.

Литература

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27 (11): 1341-81.
2. Diagnostics and treatment of a stable angina pectoris: Russian recommendations (the second revision) / Scientific Society of Cardiology of Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2008; 7 (6). Suppl. 4. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), приложение 4).
3. Babunashvili AM, Ivanov VA. Stenting coronal arteries. M 2000; 167 p. Russian (Бабунашвили А.М., Иванов В.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий. М 2000; 167 с).
4. Petrosjan JS, Ioseliani DG. About a total estimation of a condition coronals vessels at sick of coronary artery disease. Cardiology 1976; 12: 41-6. Russian (Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1976; 12: 41-6).
5. Borovkov N.N. Conducting sick of an astable angina pectoris (diagnostics, treatment, rehabilitation). N.Novgorod, 1993; 399 p. Russian (Боровков Н.Н. Программированное ведение больных нестабильной стенокардией (диагностика, лечение, реабилитация). Н.Новгород 1993; 399 с.)
6. Petrosjan JS, Shahov BE. A coronals vessels at patients with heart post-attack aneurysm the left ventricle of heart. Bitter, 1983; 70 p. Russian (Петросян Ю.С., Шахов Б.Е. Коронарное русло у больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка сердца. Горький 1983; 70 с).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
8. Sianos G. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Euro Interv 2005; 1: 219-27.
9. Rebrova OJu. The statistical analysis of the medical data. STATISTICA. M: Media sphere, 2006; 312 p. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. STATISTICA. М.: Медиа Сфера 2006; 312 с).

Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

Недогода С. В.¹, Стаценко М. Е.^{1*}, Туркина С. В.¹, Тыщенко И. А.¹, Полетаева Л. В.¹, Цома В. В.¹, Ледяева А. А.¹, Чумачок Е. Н.¹, Быкова О. Л.²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России» на базе ГБУЗ ВКОБ № 3; ²ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. Волгоград, Россия

Цель. Оценка влияния «прерывистой» (3 мес. терапии/3 мес. перерыва) и постоянной на протяжении 52 нед. терапии Милдронатом в дозе 500 мг/сут. у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте.

Материал и методы. 180 пациентов пожилого возраста с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями были рандомизированы на 3 группы (гр.): I гр. (n=60) прерывистого приема, (м/ж=28/32), средний возраст 69,13±1,09 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг однократно утром в течение 3 мес., затем на 3 мес. перерыв, и снова 3 мес. приема, 3 мес. перерыв. II гр. (n=60) непрерывного приема, (м/ж=20/40), средний возраст 73,25±2,19 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг однократно утром в течение 12 мес. III гр. (n=60) контроля (ГК), (м/ж=16/44), средний возраст 67,75±2,05 лет, осуществляли прием только антигипертензивных препаратов. Для оценки когнитивных функций на 4, 12, 26, 52 нед. все больные проходили нейропсихологическое тестирование с использованием тестов MMSE (Mini-Mental Status Examination), Шульте, Рейтена, Векслера, проводились пробы на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийный счет.

Результаты. Оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата является предпочтительным по сравнению с «прерывистым» приемом по влиянию на когнитивно-мнестические функции, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

Заключение. Дополнительное назначение Милдроната как в «прерывистом», так и непрерывном режиме в дозе 500 мг/сут. способствует сохранению когнитивно-мнестических функций у пожилых больных АГ.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, артериальная гипертензия, когнитивно-мнестические функции, милдронат.

Поступила 07/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 33-38

Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension

Nedogoda S. V.¹, Statsenko M. E.^{1*}, Turkina S. V.¹, Tyshchenko I. A.¹, Poletaeva L. V.¹, Tsoma V. V.¹, Ledyayeva A. A.¹, Chumachok E. N.¹, Bykova O. L.²
¹Volgograd State Medical University, Volgograd Region Clinical Hospital No. 3; ²Volgograd Medical Clinical Centre, Russian Federal Medicobiological Agency. Volgograd, Russia

Aim. To assess the effects of the “interval” (3 months of treatment, followed by treatment-free 3 months) and “persistent” (52 weeks) therapy with Mildronate (500 mg/d) in elderly patients with arterial hypertension (AH) and cognitive dysfunction.

Material and methods. In total, 1800 elderly patients with AH and mild to moderate cognitive dysfunction were randomised into 3 groups. Group I (“interval” treatment) included 60 patients (28 men and 32 women; mean age 69,13±1,09 years), who received Mildronate 500 mg once a day in the morning for 3 months, then had a treatment-free period of 3 months, followed by 3 months of therapy and 3 months of no therapy. Group II (“persistent” treatment) included 60 patients (20 men and 40 women; mean age 73,25±2,19 years), who received Mildronate 500 mg once a day in the morning for 12 months. Group III (controls) included 60 patients (16 men and 44 women; mean age 67,75±2,05 years), who were administered only standard antihypertensive treatment. The groups were comparable by age, gender, concomitant pathology, and blood pressure levels. To assess the cognitive status at Weeks 4, 12, 26, and 52, all participants underwent neuro-psychological testing (Mini-Mental State Examination (MMSE),

Schulte test, Reiten test, Wechsler test, speech, memory (memorising 10 words), and counting test).

Results. In elderly patients with AH, both regimens of Mildronate treatment were significantly associated with preserved cognitive and mnesic functions, which was manifested in increased mean scores of MMSE and its time domain. However, the “interval” Mildronate treatment was more beneficial than the “persistent” therapy, as the former was also linked to a significant improvement in attention and speech MMSE domain, reduction in the time of memorising 10 words and performing Reiten test, improvement in delayed memorisation, and increased mean score in Wechsler test.

Conclusion. Additional treatment with Mildronate (500 mg/d), as both “interval” and “persistent” therapy, was associated with preserved cognitive and mnesic functions in elderly AH patients.

Key words: elderly patients, arterial hypertension, cognitive and mnesic functions, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 33-38

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: 8(8442) 97 31 48

E-mail: mestatsenko@rambler.ru

[Недогода С. В.¹ – заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, Стаценко М. Е.¹ (*контактное лицо) – заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, Туркина С. В.¹ – доцент кафедры, Тыщенко И. А.¹ – ассистент кафедры, Полетаева Л. В.¹ – ассистент кафедры, Цома В. В.¹ – ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А. А.¹ – ассистент кафедры, Чумачок Е. Н.¹ – аспирант кафедры, Быкова О. Л.² – врач-терапевт поликлиники № 2].

В 2005г в России выполнено первое, крупномасштабное, эпидемиологическое исследование по распространенности когнитивных расстройств среди лиц пожилого возраста – ПРОМЕТЕЙ (ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритМа у больных с пЕрсисТирующЕй формой фибрилляции предсердий). По эпидемиологическим данным ~ 70% пожилых имеют проблемы когнитивного характера [1]. Незначительное снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является фактически неотъемлемым спутником «здорового» старения». Однако, не будучи непосредственной причиной, пожилой возраст выступает в качестве основного фактора риска (ФР) когнитивных нарушений (КН), связанных с разнообразными дегенеративными и/или сосудистыми заболеваниями головного мозга (ГМ). Длительно протекающая артериальная гипертензия (АГ), без инсульта (МИ) в анамнезе, часто сопровождается нарушениями когнитивных функций в пожилом возрасте, что подтверждено крупными, рандомизированными, клиническими исследованиями (РКИ) [2, 3]. У пациентов пожилого возраста с АГ отмечаются более низкие результаты по показателям всех нейропсихологических тестов: время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание [4, 5]. Морфологической основой развития КН у пациентов с АГ могут быть повторные МИ, единичный МИ в стратегически важной для когнитивных функций области ГМ, множественные «немые» лакунарные инсульты, значительное диффузное и очаговое поражение белого вещества ГМ (лейкоареоз), формирующееся как результат хронической ишемии ГМ [6].

Безусловно, основное значение в лечении пожилых больных АГ, у которых отмечаются КН, имеет коррекция сосудистых ФР, достижение целевых уровней артериального давления (АД). В исследованиях SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), MOSES (Morbidity and mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) показано, что длительная антигипертензивная терапия (АГТ) сопровождается снижением риска развития не только МИ, но и КН. Результаты повторных магнитно-резонансных томограмм при этом свидетельствуют об улучшении состояния ГМ и снижении частоты развития немых лакунарных инфарктов, замедлении прогрессирования лейкоареоза [7]. Однако, помимо этиотропной терапии, в лечении недементных КН возможно использование симптоматических лекарственных

средств. Метаболические, ноотропные и вазоактивные препараты традиционно назначаются пациентам с легкими и умеренными КН [8]. Для улучшения когнитивных функций у больных с АГ могут быть использованы различные лекарственные средства: ноотропные (Пирацетам), аминокислотные и пептидергические (Актовегин, Церебролизин), ацетилхолинергические (Донепизил, Галантамин, Ривастигмин), глутаматергические (Акатинала мемантин), стандартизованный экстракт гинкго билоба (Танакан), а также Винпоцетин, Глиатилин, Инстенон и ряд др. [9]. Несмотря на широкий спектр этих препаратов, не существует четких рекомендаций по их применению, что обусловлено сложностью нейрохимических и нейрофизиологических процессов, лежащих в основе мнестической деятельности. Сосудистые и дегенеративные изменения, возникающие при изменениях микрососудов и нарушениях общей гемодинамики, дисгемия мозга приводит к развитию ишемического каскада разнообразных метаболических реакций. Показано, что одной из составляющих патогенеза повреждения мозговой ткани, является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дедифференциации нейронов с инициированием каскада патобиохимических реакций, финалом которого является гибель нейронов по механизмам некроза и апоптоза клеток ГМ, которые происходят вследствие резкого энергетического дефицита клетки [10]. Известно, что для нормального функционирования и поддержания гомеостаза нейронам необходима энергия. Она находится в форме аденозинтрифосфата (АТФ), основным субстратом для продукции которого является глюкоза. Центральный биохимический механизм энергетического дефицита клетки – перестройка с аэробного пути окисления глюкозы с выгодным количеством энергии на анаэробный с дефицитом энергии сопровождается не только снижением синтеза АТФ. В клетках накапливаются недоокисленные



Рис. 1 Ишемический каскад (Верткин А. Л. и др., 2007).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

	I гр. (n=60)	II гр. (n=60)	ГК (n=60)
Соотношение м/ж	28/32	20/40	16/44
Средний возраст, годы	69,13±1,09	73,25±2,19	67,75±2,05
САД, мм рт.ст.	133,93±1,87	133,76±1,53	139,94±1,26
ДАД, мм рт.ст.	81,23±1,2	79,71±1,05	83,16±1,0
ЧСС, уд./мин	71,67±1,43	70,82±1,02	69,84±0,84
Длительность АГ, годы	15,52±2,46	16,73±3,08	14,98±2,74
ИМ в анамнезе, (%)	18,3	15,1	17,4
ОНМК в анамнезе, (%)	8,3	6,6	8,6
ХСН ФК I-II, (%)	75	78,3	68,3

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

формы жирных кислот (ЖК), высокотоксичный продукт – молочная кислота, снижается рН, изменяя активность ферментов клеточных мембран. В процессе развития ишемии мозговой ткани важное повреждающее значение имеют токсическое воздействие на клетку избыточного накопления возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность), лавинообразное поступление в клетки ионов кальция, распад клеточных мембран, накопление свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (рисунок 1).

При хронической гипоперфузии ГМ наблюдаются: замедление мозгового кровообращения, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат–ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [10, 11]. Такие теоретические предпосылки позволили сформулировать в последние годы требование к идеальному нейропротектору, как средству, ослабляющему действие гипоксии путем поддержания энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, способствующего активации аэробного пути окисления глюкозы. Наиболее близок к этому требованию р-foх ингибитор свободных ЖК (СЖК) мельдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат (Милдронат, Фармстандарт, Россия), который, являясь обратимым ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, уменьшает интенсивность β-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии. Ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных ЖК сопровождается относительным ростом роли гликолиза с соответственным

увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [12]. В настоящее время существуют экспериментальные и клинические данные о благоприятном влиянии Милдроната на когнитивные функции при различной патологии. Отмечена возможность улучшения самообслуживания и когнитивных функций у пациентов после перенесенного МИ, снижение степени гемипареза, уменьшение неврологического дефицита, повышение кратковременной и оперативной памяти, улучшение выполнения тестов Рейтена, Векслера и качества жизни (КЖ) [13]. Полученные результаты подтверждены в работе Максимовой М. Ю. и др. 2009, посвященной оценке клинической эффективности Милдроната у пациентов с ишемическим МИ. Дамулин И. В. и др. 2005 отметили возможность улучшения когнитивных возможностей пациентов при назначении Милдроната по данным оценки MMSE (Mini-Mental status Examination), шкалы Тинетти, пробы Шульте, как в условия острой, так и хронической ишемии [2]. Повышение кратковременной и оперативной памяти, улучшение результатов тестов Рейтена, Векслера и КЖ, снижение клинической симптоматики продемонстрированы также при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) [14], в т.ч. на фоне сахарного диабета (СД). Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние Милдроната на когнитивные функции: активность центральной нервной системы (ЦНС); стимуляция физической работоспособности; регресс симптоматики неврологического дефицита; тенденция к нормализации мозгового кровообращения; перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны; увеличение локального кровотока; нормализация биоэлектрической активности мозга; выраженное антиокислительное действие [15]. Хлебодаров Ф. Е. и др. 2009 отметили, что включение Милдроната в состав комплексной терапии

больных АГ увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), снижает выраженность сосудистой дисфункции эндотелия (ЭД), что сочетается с улучшением суточного профиля АД при АГ. В этой связи, представляется целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить эффективность и разработать оптимальную схему применения Милдроната у пациентов с КН, возникшими в пожилом возрасте на фоне АГ. В связи с этим было проведено многоцентровое исследование МАГНИТ (Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста). Его целью стала оценка влияния «прерывистой» (3 мес. терапии/3 мес. перерыва) и постоянной на протяжении 12 мес. терапии Милдронатом в дозе 500 мг/сут. у пациентов с КН на фоне АГ в пожилом возрасте.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный, сравнительный характер, проводилось в параллельных группах (гр.) у 180 пожилых пациентов обоего пола >65 лет с АГ 1-2 степени (ст.), с легкими и умеренными КН (показатель MMSE >24), опосредованных хронической ишемией ГМ смешанного генеза, находящихся на постоянной АГТ и при наличии подписанного информированного согласия. В процессе наблюдения допускалась коррекция АГТ для поддержания целевых уровней АД. Все больные были осмотрены невропатологом для оценки степени тяжести дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ). В исследование не включали пациентов, принимающих нейротропные средства и церебропротекторы в течение 6 мес. до начала исследования, имеющих заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинтрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхних границ нормы (ВГН), уровень креатинина (Кр) >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин, злоупотребляющих алкоголем. Пациенты были рандомизированы на 3 гр.: I гр. (n=60; м/ж=28/32) – гр. прерывистого приема, средний возраст 69,13±1,09 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг/сут. однократно утром в течение 3 мес., затем 3 мес. – перерыв, и снова 3 мес. приема, 3 мес. – перерыв. II гр. (n=60; м/ж=20/40) – гр. непрерывного приема, средний возраст 73,25±2,19 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг/сут. однократно утром в течение 12 мес. III гр. (n=60; м/ж=16/44) – контроля (ГК), средний возраст 67,75±2,05 лет, осуществляли прием только антигипертензивных препаратов (АГП). Гр. больных были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, уровню АД (таблица 1).

Для оценки КН в процессе лечения на 4, 12, 26, 52 нед. все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить КН: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination), тест Шульце, тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет.

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

Результаты и обсуждение

Установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых больных с АГ способствуют улучшению когнитивных функций. По данным опросника MMSE отмечено достоверное увеличение среднего балла в I гр. с 27,8±0,95 до 27,77±0,16 баллов, во II с 26,82±0,22 до 28,62±0,17 баллов, в III – ГК – отмечено достоверное снижение этого показателя с 26,03±0,12 до 25,52±0,20 баллов (таблица 2). При анализе шкал опросника MMSE очевидно, что непрерывный прием Милдроната в течение 1 года более значимо влияет на такие когнитивные функции, как внимание и речь. Отмечено достоверное повышение среднего балла по данным шкалам не только по сравнению с ГК, но и по сравнению с исходными значениями. Достоверные различия отмечены по следующим параметрам опросника: «время» – с 4,83±0,08 до 4,97±0,03 vs с 4,88±0,06 до 4,97±0,03 vs 4,9±0,03 и 4,61±0,09 баллов в I, II и III гр., соответственно, «внимание» – 14,62% vs – 0,86% во II и III гр. Следует отметить, что во II гр. средний балл по шкале «внимание» достоверно увеличился с 3,9±0,13 до 4,47±0,12 баллов (таблица 2.) Средний балл шкалы «речь» в I гр. практически не изменился, во II гр. – достоверно увеличился с 6,28±0,24 до 7,5±0,28 баллов, в ГК – снизился с 6,55±0,27 до 6,45±0,25 баллов. Разница между I и II, а также II и III гр. достоверна. Отмечено улучшение среднего балла «память» в I гр. пациентов – с 2,9±0,17 до 3,17±0,14 баллов по сравнению с ГК с 2,65±0,17 до 2,71±0,18 баллов ($p < 0,05$).

Нейропсихологическое тестирование больных, проводимое до начала лечения, показало недостаточность активного внимания, повышенную истощаемость психических функций при выполнении проб на умственную работоспособность и речевую активность (таблица 3). Прием Милдроната оказал позитивное влияние на мнестические функции больных: отмечено уменьшение времени запоминания 10 слов (с 118,07±10,48 сек до 112,87±10,23 сек в I гр. и со 120,47±11,44 сек до 100,94±9,91 сек во II гр.), в ГК этот показатель практически не изменился (127,94±8,51 сек и 131,0±8,86 сек), хотя имеет место тенденция к увеличению данного показателя. Однако достоверные различия были достигнуты только во II гр. пациентов. Причем, различия достоверны не только по сравнению с ГК, но и по сравнению с I гр. ($\Delta\% = -16,21$ vs $\Delta\% = -4,4$, $p < 0,05$).

Отмечено достоверное отличие по количеству запомненных слов и показателю отсроченного воспроизведения между I и II гр. приема Милдроната

Таблица 2

Влияние терапии Милдронатом на показатели теста MMSE у пациентов с АГ пожилого возраста

	I гр.			II гр.			ГК		
	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%
MMSE, балл	27,8±0,95	27,77±0,16#	-0,11	26,82±0,22	28,62±0,17*#	6,71	26,03±0,12	25,52±0,20*	-1,98
Время, балл	4,83±0,08	4,97±0,03#	2,899	4,88±0,06	4,97±0,03#	1,84	4,9±0,03	4,61±0,09*	-5,92
Место, балл	4,9±0,06	4,93±0,05	14,7#	4,88±0,06	5±0	2,46	4,71±0,08	4,61±0,55	-2,06
Восприятие, балл	3,4±0,12	3,63±0,17	6,76	3,41±0,13	3,53±0,15	3,52	3,45±0,12	3,42±0,11	-0,93
Внимание, балл	3,8±0,16	4±0,12	5,26	3,9±0,13	4,47±0,12*#	14,62#	3,74±0,09	3,71±0,09	-0,86
Память, балл	2,9±0,17	3,17±0,14#	9,31	2,88±0,18	3,12±0,14	8,33	2,65±0,17	2,71±0,18	2,44
Речь, балл	6,87±0,28	7,07±0,27	2,91	6,28±0,24	7,5±0,28*#	19,43#	6,55±0,27	6,45±0,25	-1,48

Примечание: * — достоверность внутри гр.; # — достоверность по сравнению с ГК; ** — сравнение двух режимов приема.

Таблица 3

Влияние терапии Милдронатом на выполнение нейропсихологических тестов у пациентов с АГ пожилого возраста

	I гр.			II гр.			ГК		
	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%
Первое воспроизведение, количество слов	5,77±0,25	6,57±0,16#	13,86	6,03±0,22	7,26±0,27*#	20,39	5,19±0,18	4,93±0,19	-5,01
Последнее воспроизведение, количество слов	7,7±0,33	8,13±0,29#	5,58	7,76±0,29	8,68±0,26#	11,86	6,13±0,33	5,73±0,36	-6,53
Отсроченное воспроизведение, количество слов	7,07±0,31	7,77±0,23#	9,9	7,29±0,26	8,35±0,25*#	14,54	5,58±0,23	5,45±0,21	2,31
Время запоминания, сек	118,07±10,48	112,87±10,23	-4,4	120,47±11,44	100,94±9,91#	-16,21***	127,94±8,51	131,0±8,86	2,40
Время серийного счета, сек.	85,93±5,59	75,73±5,19#	-11,87	78,38±5,42	66,35±4,73#	-15,35	112,06±9,28	104,3±9,64	-6,93
Тест Шульте, сек.	58,58±2,14	56,53±1,9	-3,5	57,05±1,71	52,03±1,56#	-8,799	65,55±1,29	67,23±1,46	2,55
Тест Векслера, баллы	29,13±1,58	31,27±1,77	7,35	28,79±1,22	33,97±1,63*#	17,99	27,74±1,6	26,58±1,67	-4,19
Тест Рейтена, сек.	102,33±7,55	90,8±5,93	-11,27	101,15±8,34	84,39±6,96#	-16,57	112,32±6,16	106,10±6,62	-5,54

Примечание: * — достоверность внутри гр.; # — достоверность по сравнению с ГК; ** — сравнение двух режимов приема.

и ГК. В I гр. количество запомненных слов увеличилось с $7,7 \pm 0,33$ до $8,13 \pm 0,298$, во II гр. — с $7,76 \pm 0,29$ до $8,68 \pm 0,26$ ($p < 0,05$), в ГК показатель снизился с $6,13 \pm 0,33$ до $5,73 \pm 0,36$. При сравнении конечных показателей отмечено достоверное различие двух гр. приема Милдроната по сравнению с ГК ($p < 0,05$). Однонаправленные изменения выявлены и при анализе данных отсроченного воспроизведения. Достоверные различия отмечены только между II гр. Милдроната и ГК ($8,35 \pm 0,25$ vs $5,45 \pm 0,21$, $p < 0,05$).

Для оценки темпа сенсомоторных реакций и характеристик внимания, уровня умственной работоспособности оценены результаты тестов Шульте, Векслера и Рейтена. Было выявлено, что добавление Милдроната к терапии больных АГ пожилого возраста достоверно улучшает внимание пациентов, скорость выполнения поставленных задач. Причем непрерывный прием Милдроната является более предпочтительным в связи с более выраженным влиянием на эти функции по данным всех тестов. В I гр. отмечали уменьшение среднего времени выполнения пробы Шульте на 8,8%

vs $\pm 2,5\%$ в ГК ($p < 0,05$), теста Рейтена со $101,15 \pm 8,34$ до $84,39 \pm 6,96$ сек vs со $112,32 \pm 6,16$ до $106,10 \pm 6,62$ сек в ГК ($p < 0,05$). У пациентов II гр. отмечается постоянное повышение среднего балла теста Векслера от $28,79 \pm 1,22$ баллов в начале исследования до $33,97 \pm 1,63$ баллов к концу года наблюдения. Причем достоверные различия отмечены как внутри гр., так и по сравнению с ГК.

Таким образом, установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Установлено, что непрерывный прием препарат является предпочтительным по сравнению с прерывистым приемом по влиянию на когнитивно-мнестические функции, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

Литература

1. Zaharov VV. National research program of epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrol J* 2006; 11: 27-32. Russian (Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол журн* 2006; 11: 27-32).
2. Kilander L, Niman N, Boberg M, et al. The relationship of hypertension with cognitive impairment: Results of a 20-year follow-up 999 patients. *Obzory klinicheskoj kardiologii* 2005; 2: 37-49. Russian (Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. *Обз клин кардиол* 2005; 2: 37-49).
3. Lithel H, Hansson L, Skoog I, et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *J Hypertension* 2003; 21: 875-86.
4. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood Pressure - Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? *Hypertension* 2004; 44: 631.
5. Singh-Manoux, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (12): 1308-15.
6. Zaharov VV, Jahno NN. Cognitive disorders in elderly and senile patients. *Metodicheskoe posobie dlja vrachej*. M 2005; 71 p. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005; 71 с).
7. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112(11): 1644-50.
8. Zaharov VV, Jahno NN. Memory impairment. M.: GEOTAR-Med, 2003; p. 150. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: GEOTAR-Med 2003; 150).
9. Burchinskij SG. Neuroprotection as complex pharmacotherapeutic and farmakoprofilaktic strategy. *Tuerapia* 2008; 2: 1-4. Russian (Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Tuerapia* 2008; 2: 1-4).
10. Gusev EI, Skvorcova VI. Cerebral ischemia. M. Medicina 2001. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина 2001).
11. Skvorcova VI, Stahovskaja LV, Gudkova VV, et al. Chronic cerebral ischemia. *J Bolezni serdca i sudov* 2006; 3; 4-8. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. *Ж Блез сердца и сосудов* 2006; 3; 4-8).
12. Kalvin'sh IJa. Mildronat - mechanism of action and the prospects of its application. Riga 2002; 39 p. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига 2002; 39 с).
13. Suslina ZA, Maksimova MJu, Kistenev BA, Fedorova TN. Neuroprotection in ischemic stroke: efficacy of mildronat. *Farmateka* 2005; 13: 99-104. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека* 2005; 13: 99-104).
14. Suslina ZA, Maksimova MJu, Fedorova TN. Chronic cerebrovascular disease: clinical efficacy and antioxidant effects of mildronat. *Vrach* 2007; (4): 40-5. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач* 2007; (4): 40-5).
15. Nedogoda SV, Statsenko ME. Therapist opportunities in cognitive function correction in arterial hypertension. *Farmateka* 2010; 10: 21-7. Russian (Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека* 2010; 10: 21-7).

Уровень биомаркеров, дисфункция левого желудочка, роль коронарных поражений у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста

Мирзаханова Л. Р.*, Кулиев Ф. А., Шориков Е. И.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей на базе Центральной больницы нефтяников. Баку, Азербайджан

Цель. Определить уровень некоторых биомаркеров, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у гериатрических больных в зависимости от возраста, а также распространенности коронарных поражений.

Материал и методы. Обследованы 135 пациентов гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС). Алгоритм диагностики включал данные коагулограммы, биохимического анализа крови, С-реактивного белка (СРБ), тредмил-теста, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии (КАГ) и левой вентрикулографии (ЛВГ).

Результаты. Снижение уровня гематокрита (Ht) ($p < 0,05$), прирост уровня мочевины ($p < 0,05$) и креатинина (Кр) ($p < 0,05$), уменьшение фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$), увеличение конечного диастолического объема ($p < 0,05$), а также развитие рестриктивного типа диастолической дисфункции являются возраст-зависимыми детерминантами прогрессирования стенокардии в пожилом и старческом

возрастах. Определяющим фактором тяжести ишемии у больных старшего возраста является факт многососудистого поражения коронарных артерий, что выражено в более высоком классе стенокардии, снижении толерантности к физической нагрузке ($p < 0,05$), нарушению регионарной сократимости ЛЖ ($p < 0,05$).

Заключение. Для объективизации клинического течения ИБС у больных пожилого и старческого возрастов в комплексном обследовании следует учитывать уровень Ht, прирост Кр и мочевины, СРБ, из инструментальных методов – данные ЭхоКГ, КАГ и ЛВГ.

Ключевые слова: биомаркеры, левый желудочек, коронарные артерии, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 01/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 39-44

Biomarker levels, left ventricular dysfunction, and severity of coronary pathology in elderly patients with coronary heart disease

Mirzakhanova L. R. *, Kuliev F. A., Shorikov E. I.

Azerbaijani State Institute of Medical Post-diploma Education, Central Hospital for Oil Industry Workers. Baku, Azerbaijan.

Aim. To assess the levels of selected biomarkers and the type of left ventricular (LV) dysfunction in geriatric patients, in regard to their age, gender, and the severity of coronary artery pathology.

Material and methods. In total, 135 geriatric patients with coronary heart disease (CHD) were examined. The diagnostic algorithm was based on the results of coagulogram, blood biochemistry, measurement of C-reactive protein (CRP) levels, treadmill test, echocardiography (EchoCG), coronary angiography (CA), and LV ventriculography (LVG).

Results. Decreased hematocrit levels ($p < 0,05$), increased levels of urea ($p < 0,05$) and creatinine ($p < 0,05$), reduced LV ejection fraction ($p < 0,05$), increased end-diastolic volume ($p < 0,05$), as well as restrictive type of LV dysfunction, were among age-dependent determinants of angina

progression in elderly patients. The major determinant of ischemia severity was multi-vessel coronary pathology, manifested in higher angina classes, reduced exercise capacity ($p < 0,05$), and impaired local LV contractility ($p < 0,05$).

Conclusion. To objectively assess the severity of clinical course of CHD in elderly patients, the following data should be taken into account: hematocrit and CRP levels, increased levels of creatinine and urea, and the results of EchoCG, CA, and LVG.

Key words: biomarkers, left ventriculogram, coronary arteries, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 39-44

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Частота ИБС резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет; у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет [5, 7, 13].

В процессе старения наибольшее значение имеют тесно взаимосвязанные морфологические, гуморальные и функциональные изменения

сердечно-сосудистой системы (ССС) [14]. Феномен коронарного ремоделирования у пациентов с документированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) преимущественно рассматривается как результат взаимодействия компонентов атеромы и структурных элементов сосудистой стенки [3, 8, 10, 11]. Известно, что существует высокая степень корреляции между величиной, выраженностью, протяженностью, множественностью атеросклеротических стенозов КА и возрастом

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: autors11@yandex.ru

Тел.: +994-12-497-15-20

[Мирзаханова Л.Р. (*контактное лицо) – хирург отделения инвазивной кардиологии при кардиохирургическом центре Центральной больницы нефтяников, соискатель кафедры кардиологии, Кулиев Ф.А. – зав. кафедрой кардиологии, Шориков Е.И. – доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета].

больных. Такая связь выявлена для ударного объема и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Многочисленные исследования показали, что по мере снижения ФВ ЛЖ закономерно ухудшается прогноз заболевания [1,2], причем одним из основных патогенетических факторов является стенозирующее атеросклеротическое поражение КА. Таким образом, изучение уровня биомаркеров, особенностей поражения КА, дисфункции ЛЖ у больных ИБС старшего возраста является актуальным.

Цель исследования – оценить уровень основных биомаркеров, характер дисфункции ЛЖ, функционального класса (ФК) стабильной стенокардии (СС) у больных пожилого и старческого возрастов в соответствии с распространенностью поражений КА.

Материал и методы

Обследованы 135 пациентов гериатрического возраста с ИБС. План диагностики соответствовал общепринятому протоколу Европейской ассоциации кардиологов по ведению больных СС [9,12]. Анализировали результаты общего анализа крови (анализатор MICROS 60, АВХ, Франция, 1997); коагулограммы: протромбинового времени (ПВ), времени свертываемости крови, фибриноген (ФБ), гематокрит (Ht), количество тромбоцитов (аппарат ВТГ, DADE BEHRING, США-Германия); биохимические показатели и уровень кардиомаркеров: мочевины, креатинин (Кр), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), тропонин I (Тр I), глюкоза крови, холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды (анализатор DIMENSION, DADE BEHRING, Германия, 2002). Тредмил-тест проводили на оборудовании Cardio Control Workstation (Germany). Для реализации эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования использовали аппарат Acuson Supress (США, 2004). Селективная полипозиционная коронароангиография (КАГ) и левая вентрикулография (ВГ) проводились на ангиографической установке AXIOM Artis FA фирмы “Siemens” (Германия, 2004).

Критериями включения служили возраст >65 лет, наличие СС, осложненной множественным поражением и кальцинозом коронарного русла. Не включались пациенты с поражением ствола левой КА, больные, не предоставившие согласия на участие в исследовании, а также при наличии онкологических поражений, заболеваний крови, хронических заболеваний дыхательной

и пищеварительной систем в стадии декомпенсации. Общий дизайн исследования представлен в таблице 1.

Для статистической обработки полученных данных использовали программный пакет Statistica for Windows версия 7.0 (Stat Soft inc., США). Достоверность разницы показателей определяли при помощи t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Для определения достоверности частотного распределения применяли критерий χ^2 [4].

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, были проанализированы в зависимости от клинико-функциональных детерминант и состояния биомаркеров согласно следующему распределению на группы (гр.): (1) в возрастном распределении; (2) в зависимости от распространенности поражений КА.

Поскольку первой задачей работы было установить особенности клинико-функциональных и гуморальных аспектов ИБС в зависимости от возраста больных, были проанализированы особенности клинического распределения и состояния биомаркеров в зависимости от возраста с распределением от 60 до 74 лет: «пожилые», n=64, гр. I, и >75 лет: «старые», n=71, гр. II. Полученные данные представлены в таблице 2.

В распределении по возрасту по данным общеклинического обследования по большинству показателей достоверной разницы нет, кроме зарегистрированного возрастного уменьшения количества эритроцитов ($p<0,002$) и Ht ($p<0,05$), т.е. полученные данные выходят за референсные значения только для мужского пола, но гендерный анализ не являлся задачей этого исследования. Можно отметить также возраст-зависимый прирост содержания мочевины ($p<0,05$) и Кр ($p<0,05$), с более выраженными изменениями у пациентов >65 лет.

При анализе корреляционных связей была установлена достоверно значимая прямая корреляция между уровнем Ht и количеством эритроцитов 0,48 ($p<0,05$) (рисунок 1). Прямые корреляционные связи также установлены между показателями Ht и ФБ 0,20 ($p<0,05$), ФБ и протромбиновым индексом 0,21 ($p<0,05$), уровнем ХС β -липопротеидов 0,87 ($p<0,05$). Анализ исследования SOLVD (Studies

Таблица 1

Дизайн исследования больных ИБС пожилого и старческого возрастов

Обследование	1	2	3
время	2-3 сут.		12 мес.
Включение/исключение	+		
Согласие пациента	+		
Физикальное обследование	+	+	+
ЭхоКГ	+		+
Тредмил	+		+
КАГ + ВГ	+		+
Клинические исходы	+	+	+

Таблица 2

Сопоставление общеклинических показателей в зависимости от возрастного распределения, М±m

	Гр. I n=64	Гр. II n=71	p
Глюкоза, ммоль/л	5,78±0,30	6,07±0,23	p>0,2
Протромбиновый индекс, %	74,89±1,11	75,19±0,76	p>0,5
Время свертываемости, мин	5,4±0,8	5,9±0,72	p>0,5
Ht, %	44,28±0,99	41,08±0,57	p<0,05
ФБ, г/л	3,49±0,14	3,51±0,08	p>0,5
Тромбоциты, Г/л	250±15,4	237±18,1	p>0,5
Хлор, ммоль/л	2,22±0,02	2,25±0,01	p>0,2
Кальций, ммоль/л	102,16±1,01	100,46±0,48	p>0,1
АСТ, мкмоль/(ч • мл)	0,78±0,08	0,86±0,06	p>0,2
АЛТ, мкмоль/(ч • мл)	0,70±0,06	0,74±0,07	p>0,5
Мочевина, ммоль/л	7,8±0,37	8,3±0,24	p<0,05
Кр, мкмоль/л	108±7,2	118±8,4	p<0,05
ОХС, ммоль/л	5,10±0,20	5,18±0,09	p>0,5
ТГ, ммоль/л.	2,02±0,88	2,35±0,9	p>0,05
ЛНП, ммоль/л	2,35±1,0	2,57±0,92	p>0,05
ЛОНП, ммоль/л	0,37±0,08	0,42±0,1	p>0,05
ЛВП, г/л	1,1±0,2	0,78±0,15	p>0,05
Эритроциты, • 1012/л	4,49±0,09	4,16±0,05	p<0,002
Лейкоциты, • 109/л	7,49±0,38	7,58±0,27	p>0,5
СОЭ, мм/год	15,25±2,23	18,85±1,21	p>0,1
Эозинофилы, %	2,31±0,34	2,06±0,20	p>0,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,05±0,34	3,06±0,31	p>0,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63,23±1,88	63,78±1,09	p>0,5
Лимфоциты, %	27,87±1,77	26,58±1,02	p>0,5
Моноциты, %	4,36±0,49	4,56±0,28	p>0,5

Примечание: p – достоверность разницы межгрупповых показателей; ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ОХС – общий холестерин.

Of Left Ventricular Dysfunction) показал, что уровень Ht является независимым фактором риска (ФР) смертности больных ИБС.

Приступая к последующему анализу, нужно заметить, что ровно 15 лет назад, в 1996г на 27-й конференции, посвященной проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Bethesda, USA), новыми возможными ФР развития ИБС были признаны гипертрофия ЛЖ, повышение в крови уровней липопротеидов, ТГ и ФБ, а также окислительный стресс; к этому сегодня следует добавить ремоделирование ЛЖ, натрийуретический

пептид, эндотелин-1 (ЭТ), тромбоксан, С-реактивный протеин (СРБ), гомоцистеин, матричную металлопротеиназу, т.е. целый ряд биомаркеров сердечно-сосудистого риска (ССР), что является актуальным и в настоящее время [6,15].

Дальнейшие исследования касались биомаркеров. Уровни Тр I, Т являются прогностическими маркерами острого коронарного синдрома. В настоящей работе внимание уделялось хроническим формам ИБС, в частности, СС, поэтому пациенты с положительным тропониновым тестом исключались из исследования. Относительно уровня СРБ было установлено, что его концентрация действительно была возраст-зависимой – 0,64±0,09 vs 0,87±0,1 мг/л (p<0,05).

Последующий анализ касался распределения объемных показателей, ФВ ЛЖ при ЭхоКГ обследовании в дооперационном периоде. Расчеты гемодинамических показателей проводились в М-режиме ЛЖ с использованием формулы Teicholz L.E. В результате (таблица 3) гр. более старшего возраста характеризовалась большим конечно-диастолическим размером (КДР) (p<0,05), несколько большим конечно-систолическим (КСР) (p>0,05), имело

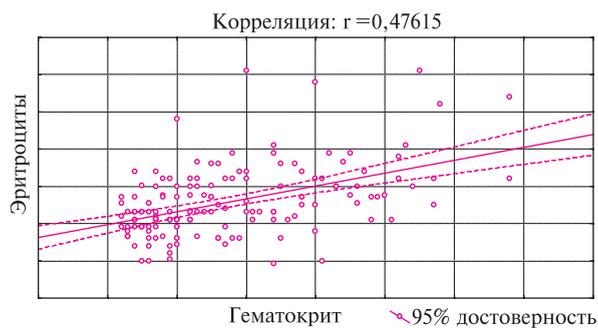


Рис. 1 Корреляция между количеством эритроцитов и уровнем Ht у больных ИБС пожилого и старшего возрастов.

Таблица 3

Основные ЭхоКГ показатели в М-режиме
в зависимости от возрастного распределения, $M \pm m$

	Гр. I n=64	Гр. II n=71	p
ЛП, см	3,89±0,16	3,93±0,12	p>0,05
Аорта, см	3,01±0,06	2,93±0,11	p>0,05
КДР, см	4,9±0,31	5,4±0,26	p<0,05
КСР, см	3,4±0,13	3,8±0,23	p>0,05
КДО(Teicholz), мл	139,3±8,20	157,8±6,02	p<0,05
КСО(Teicholz), мл	67,2±4,95	72,4±9,11	p>0,05
ФВ, %	50,01±2,78	46,5±3,95	p<0,05
ИММЛЖ	148,49±10,8	152,54±8,4	p>0,05

Примечание: p – достоверность разницы межгрупповых показателей.

Таблица 4

Распределение соотношения тяжести стенокардии по ФК
в зависимости от распространенности поражений КА

	Однососудистое поражение КА n=24 (%)	Двухсосудистое поражение КА n=65 (%)	Трехсосудистое поражение КА n=46 (%)
ФК II (n=28)	21 (87,5%)	7 (10,8%)	-
ФК III (n=54)	3 (12,5%)	42 (64,6%)	9 (19,6%)
ФК IV (n=53)	-	16 (24,6%)	37 (80,4%)

место также аналогичное распределение для конечно-диастолического (КДО, $p<0,05$) и конечно-систолического объемов (КСО, $p>0,05$), а также ФВ ЛЖ – $46,5 \pm 3,95$ vs $50,01 \pm 2,78$ ($p<0,05$). Отсутствовала также возрастная зависимость размеров левого предсердия (ЛП) – $3,89 \pm 0,16$ vs $3,93 \pm 0,12$ см ($p>0,05$) и аорты – $3,01 \pm 0,06$ vs $2,93 \pm 0,11$ см ($p>0,05$). Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ в возрастных гр. практически не отличался ($p>0,05$), но был выше риск-стратифицируемого (125 г/м^2) для больных ИБС.

По данным тканевой доплерографии (тД) ЛЖ во II гр. можно отметить недостоверный прирост коэффициента E/A в сравнении с I гр. – $2,37 \pm 0,13$ vs $2,29 \pm 0,09$, снижение $S/D < 1$ – $0,84 \pm 0,04$ vs $0,87 \pm 0,03$.

Целью следующего этапа было объективизировать клинично-функциональные проявления ИБС у больных старшего возраста в соответствии с типом поражения КА. По данным КАГ все больные были разделены на три гр. в зависимости от распространенности сосудистых поражений: однососудистое (n=24), двухсосудистое (n=65), трехсосудистое (n=46). Больные с поражением ствола левой КА в исследование не включались.

По частоте характера поражений КА (классификация АСС/АНА) – дискретный (тип А), тубулярный (тип В), диффузный (тип С) больные распределялись согласно представленному рисунку 2:

Таким образом, частота типа В поражений КА превалировала над другими рентгеноморфологическими формами.

Распределение ФК СС в соответствии с распространенностью поражений КА представлено в таблице 4.

Частота однососудистых поражений более вероятна у больных с II ФК СС ($p<0,05$) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, в то же время, трехсосудистое поражение – при стенокардии IV ФК.

Соответственно, по результатам тредмил-теста можно отметить достоверное снижение коронарного резерва (по показателям двойного произведения (ДП) – $p<0,05$, толерантности к физической нагрузке (ТФН) – $p<0,05$, времени нагрузки – $p<0,05$), а также индекса хронотропного резерва (ИХР, $p<0,05$) при наличии одно- и двухсосудистого поражения КА vs трехсосудистого (таблица 5).

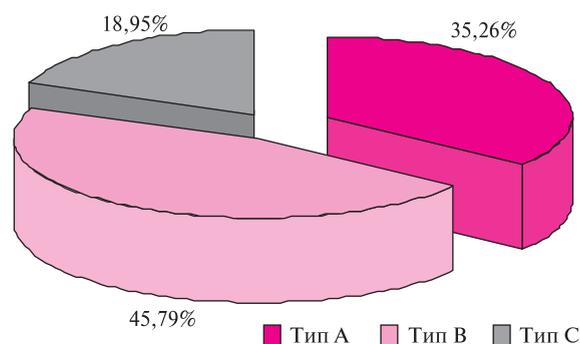


Рис. 2 Типы поражений КА у больных пожилого и старшего возрастов.

Таблица 5

Результаты тредмил-теста в соотношении с распространенностью поражений КА, М±m

	Однососудистое поражение КА n=24	Двухсосудистое поражение КА n=65	Трехсосудистое поражение КА n=46
ТФН, (МЕТ)	4,24±0,95	2,92±1,23 p<0,05	1,78±0,33 p<0,05
Время нагрузки, сек	277,5±62,7	206,6±71,5 p<0,05	160,6±22,2 p<0,05
ДП, (ЕД)	219,1±31,3	181,3±39,4 p<0,05	146,3±15,6 p<0,05
ИХР (ЕД)	153,5±29,7	136,1±21,7 p<0,05	122,4±17,2 p<0,05

Примечание: p – достоверность разницы показателей между гр.

Таблица 6

КДО и ФВ ЛЖ в зависимости от поражений КА, М±m

	Однососудистое поражение КА n=24	Двухсосудистое поражение КА n=65	Трехсосудистое поражение КА n=46
КДО, мл	141,8±9,0	153,3±5,72 p<0,05	160,2± p<0,05
ФВ, %	53,9±3,84	49,74±5,08 p<0,05	41,9±4,91 p<0,05

Примечание: p – достоверность разницы показателей между гр.

Таблица 7

Показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ по данным левой ВГ в зависимости от распространенности сосудистых поражений, (%)

	Однососудистое поражение КА n сегментов=120		Двухсосудистое поражение КА n сегментов=325		Трехсосудистое поражение КА n сегментов=230	
	n	%	n	%	n	%
Гипокинезия	20	16,6%	87	26,8%	68	29,6%
Акинезия	11	9,2%	47	14,5%	40	17,4%
Дискинезия	8	6,7%	33	10,1%	37	16,1%
Отсутствие нарушения кинетики	81	67,5%	158	48,6%	85	36,9%

По данным ЭхоКГ в соответствии с типами поражений КА достоверные изменения касались, в первую очередь, КДО и ФВ ЛЖ (таблица 6).

Показательными можно также считать данные левой ВГ с анализом локальной сократимости миокарда ЛЖ в 5 сегментах, соответствующих зонам перфузии основных КА. В результате, были выявлены различные нарушения сократимости – от гипокинезии до дискинезии миокарда (таблица 7). Таким образом, при однососудистом поражении число сегментов, которые подавались анализу – 120, при двухсосудистом поражении – 325, при трехсосудистом поражении было проанализировано 230 сегментов. В общей сложности, количество исследованных сегментов – 675.

В итоге, используя критерий χ^2 , можно утверждать, что наиболее частым типом нарушения кинетики ЛЖ у всех пациентов была гипокинезия (p<0,05), при этом, акинетический и дискинетический типы нарушения регионарной сократимости

встречались чаще при многососудистом поражении (p<0,05). Количество сегментов с отсутствием нарушения кинетики прогрессивно уменьшалось по мере вовлечения нескольких ветвей КА. Зоны нарушения кинетики коррелировали с количеством, степенью стеноза и топографией «клинико-зависимой артерии».

Результаты этого этапа исследования позволяют обобщить клинические аспекты ИБС у пациентов старшего возраста, с оценкой возрастных детерминант, уровня биомаркеров, особенностей кардиогемодинамики, а также обобщить полученные данные в связи с характером и распространенностью поражений КА.

Выводы

Особенностями ИБС у больных пожилого и старческого возрастов можно считать снижение уровня Ht и гемоглобина, прирост Кр и мочевины, а, как допол-

нительный биомаркер, можно отметить СРБ, увеличение которого является возраст-зависимым.

Из инструментальных показателей у пациентов старшей группы определялась более низкая ФВ и увеличение КДО ЛЖ, а также формирование рестриктивного типа диастолической дисфункции, что зависит также от характера распространенности поражений КА.

Наличие типа В ремоделирования и многососудистого поражения КА является превалирующим

фактором, определяющим тяжесть ишемии у этих больных, что выражено в более высоком ФК стенокардии, снижении ТФН, а также дальнейшем снижении сердечного выброса при многососудистом поражении.

Наиболее частым типом нарушения регионарной сократимости является гипокинезия, хотя факт многососудистого поражения способствует развитию акинетического и дискинетического типов нарушения кинетики ЛЖ.

Литература

1. Bahshaliev AB, Dadashova GM, Mamedova NT. Comparative evaluation of the clinical course of myocardial infarction in men and women. *Sağlamliq* 2010; 10: 77-81. Russian (Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Мамедова Н.Т. Сравнительная оценка клинического течения инфаркта миокарда у мужчин и женщин. *Sağlamliq* 2010; 10: 77-81).
2. Belenkov JuN, Ageev FT, Mareev VJu. Meet diastolic heart failure *Cons Med* 2000; 1(2). http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00_02/40.shtml. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Cons Med* 2000; 1(2). http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00_02/40.shtml).
3. Berezin AE, Seden' VV. Vascular remodeling and coronary atherothrombosis. Clinical and prognostic significance. *Ukrain's'kyj medychnyj chasopys* 2010; 4: 78. <http://www.umj.com.ua/article/4628/vaskulyarnoe-remodelirovanie-i-koronarnyj-aterotromboz-klinicheskoe-i-prognosticheskoe-znachenie-obzor-literatury>. Russian (Березин А.Е., Седень В.В. Васкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение. Украинский медицинский часопис 2010;4: Вып. 78. <http://www.umj.com.ua/article/4628/vaskulyarnoe-remodelirovanie-i-koronarnyj-aterotromboz-klinicheskoe-i-prognosticheskoe-znachenie-obzor-literatury>).
4. Rebrova OJu. Statistical analysis of medical data. The application of the software package STATISTICA. М.:Media-sfera 2004; 312 с. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.:Медиа-сфера 2004; 312 с).
5. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, et al. Age and Sex Differences and 20-Year Trends (1986 to 2005) in Prehospital Delay in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (Suppl. 6): 590-8.
6. Daniels LB, Maisel AS. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease: to have or have not. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl. 24): 2980-3.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2): 1-113.
8. Gibbons GH, Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330 (20): 1431-8.
9. Guidelines for the management of patients with Angina Pectoralis. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl. 11): 1391-8.
10. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound assessment of patterns of arterial remodeling in the absence of significant reference segment plaque burden in patients with coronary artery disease. *JACC* 2003; 42(5): 806-10.
11. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodeling. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 291-3.
12. Katritsis G, Siontis GC, Kastrati A. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
13. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, et al. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 3078-84.
14. Tresch DD, Alla HR. Diagnosis and management of myocardial ischemia (angina) in the elderly patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10(Suppl. 6): 337-44.
15. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2011; 123: 551-65.

Факторы риска новых случаев госпитальной тромбоэмболии легочной артерии и ее исход по данным аутопсий

Васильцева О. Я.^{1*}, Ворожцова И. Н.¹, Крестинин А. В., Стефанова Е. В.², Карпов Р. С.¹
¹ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; ²ОГУЗ Областное бюро медицинской статистики. Томск, Россия

Цель. Изучить вклад факторов риска (ФР) в развитие новых случаев тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и ее исход среди умерших в стационарах г. Томска за период 2003-2010 гг. по данным аутопсий.

Материал и методы. Проанализированы протоколы вскрытий и истории болезни всех пациентов (n=651) с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах г. Томска в период 01.01.03 – 31.12.10. При системном патологоанатомическом исследовании использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ – V «Statistica for Windows».

Результаты. Сравнительный анализ совокупности ФР и тяжести проявления ТЭЛА позволил утверждать, что наличие 2 и 3 ФР у пациента могут привести к развитию летальной ТЭЛА

в стационаре. Для оценки вклада совокупности ФР и врачебной тактики на исход ТЭЛА создана математическая модель, согласно которой в 56,0% случаев смерть от ТЭЛА обусловлена вариациями ФР, в 43,9% – вариациями врачебных ошибок и в 0,1% – прочими факторами.

Заключение. Особенности вклада ФР и врачебной тактики на исход ТЭЛА могут стать основой планирования органами здравоохранения мероприятий по улучшению диагностики и совершенствованию лечебной и профилактической помощи в лечебно-профилактических учреждениях.

Ключевые слова: тромбоэмболия, легочная артерия, тромбоз глубоких вен, факторы риска.

Поступила 30/11-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 45-48

Risk factors of incident in-hospital pulmonary embolism and its outcomes: autopsy study data

Vasiltseva O. Ya.^{1*}, Vorozhtsova I. N.¹, Krestinin A. V., Stefanova E. V.², Karpov R. S.¹

¹Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ²Regional Bureau of Medical Statistics. Tomsk, Russia

Aim. Based on the autopsy data, to investigate the role of various risk factors (RFs) in the development of the incident cases of pulmonary thromboembolism (PTE) and their outcomes among the patients who died in Tomsk City hospitals (2003-2010).

Material and methods. The analysed data came from autopsy protocols and medical histories of all patients (n=651) who had PTE diagnosed prior to or after death and who died in Tomsk hospitals between March 1st 2003 and December 31st 2010. The pathologico-anatomical examination used the total evisceration technique by Shor. Data analysis was performed with the Pentium-V software package "Statistica for Windows". The impact of RFs and treatment on the PTE outcome was assessed in a statistical model.

Results. The presence of two or three RFs was associated with a higher risk of fatal in-hospital PTE. Overall, the risk of fatal PTE was explained by RF patterns (56,0%), inadequate treatment (43,9%), and other factors (0,1%).

Conclusion. The identified features of the impact of RFs and medical treatment on the PTE outcome in Tomsk hospitals (2003-2010) should be taken into consideration when planning the strategy of improving the effectiveness of diagnostics, prevention, and treatment programmes.

Key words: thromboembolism, pulmonary artery, deep venous thrombosis, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 45-48

Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) – относительно распространенная сердечно-сосудистая патология. В структуре летальных исходов, связанных с этими заболеваниями она занимает третье место. В то же время, в связи с диагностическими трудностями точные статистические данные по заболеваемости и смертности от ТЭЛА на сегодняшний день неизвестны [1, 2]. ТЭЛА – «большой притворщик» и использует маски других заболеваний [2]. Процесс тромбообразования в венах, с точки зрения патофизиологии, описывается классической теорией Вирхова и связывается

с тремя факторами: снижением скорости кровотока в сосуде, нарушением целостности сосудистой стенки и увеличением вязких свойств крови. В настоящее время определены факторы риска (ФР), способствующие тромбообразованию в венах и развитию ТЭ. К ним относят хирургические вмешательства большого объема, тяжелые травмы, в т.ч. травмы спинного мозга, хроническую венозную и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), онкологические заболевания, возраст, постельный режим >3 сут., беременность, применение химио- и лучевой терапии и ряд др. [2]. Условия,

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: vasiltseva@cardio.tsu.ru

[Васильцева О. Я. (*контактное лицо) – ¹с.н.с. отделения ишемической болезни сердца и атеросклероза, Ворожцова И. Н. – ¹в.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Крестинин А. В. – врач поликлиники № 5, Стефанова Е. В. – ²статист, Карпов Р. С. – ¹директор].

способствующие развитию ТЭЛА, продолжают уточняться [3-5]. Изучение этого направления открывает новые возможности:

- в оценке индивидуального для каждого пациента риска реализации ТЭЛА;
- в улучшении качества ее диагностики, которое продолжает оставаться достаточно низким (диагностируется лишь 30-40% случаев) [6];
- точнее определять необходимость профилактики, ее сроки и объем у больных с различной патологией;
- влиять на конкретные ФР, способствуя их ликвидации или уменьшению значимости [7-10]. При этом остается неясным приоритетное значение различных ФР и их сочетаний в отношении развития ТЭЛА в конкретной клинической ситуации [11-13].

Цель исследования — изучить вклад ФР в развитие новых случаев ТЭЛА и ее исход среди умерших в стационарах г. Томска за период 2003-2010 гг. по данным аутопсий.

Материал и методы

Проведено ретроспективное, клинико-патологоанатомическое исследование 651 больного с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах г. Томска за период 01.01.03 — 31.12.10. С целью определения частоты ТЭЛА при различных заболеваниях проанализированы протоколы вскрытий и истории болезни пациентов, умерших в стационарах г. Томска, данные ОГУЗ «Областное бюро медицинской статистики». Для достоверного анализа была разработана анкета, куда заносилась необходимая информация: паспортные сведения об умершем, диагноз при поступлении, клинический и патологоанатомический диагнозы, ФР, клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенное лечение и т. д.

При системном патологоанатомическом исследовании использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). При наличии патологоанатомических изменений легкие описывались по бронхолегочным сегментам [14].

Учитывая частоту причин тромбообразования, последовательно производился поиск тромбов в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, начиная с дистальных отделов и заканчивая подвздошными венами. Техника вскрытия сердца «по току крови» осуществлялась следующим образом: сначала вскрывалось правое предсердие (ПП) (не отсекая его ушко полностью) и правый желудочек, далее ветви ЛА, затем левое предсердие и левый желудочек и, наконец, аорта. При осмотре полости ПП, оценивался характер его содержимого, определялся объем, толщина их стенок и состояние внутренней поверхности. Проверялось состояние венозного синуса и перегородки, где ранее имелось овальное окно. Осматривалась предсердная поверхность трехстворчатых клапанов, проверялась проходимость отверстия. При детальном осмотре полостей сердца особое

внимание обращалось на состояние эндокарда (наличие пристеночных тромбов между трабекулами и в ушках предсердий).

Следует отметить, что при использовании этого и других методов патологоанатомических исследований в 1-2% случаях источников ТЭЛА обнаружить не удается; причины этого факта требуют дальнейшего изучения. В настоящем исследовании источник не выявлен в 3,4% случаев. Для окончательного подтверждения патологоанатомического диагноза образцы тромбов направлялись в гистологическую лабораторию, где исследовались под микроскопом.

При изучении историй болезни умерших пациентов с ТЭЛА анализировались результаты всех лабораторных и инструментальных методов исследования, проводившихся в стационаре.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ для компьютера PENTIUM – V «Statistica for Windows». Для определения колебаний расчетных коэффициентов модели использовались дисперсия и коэффициент вариации. При оценке статистических связей применялись корреляционный и регрессионный анализы. Для расчета коэффициентов математической модели (уравнение регрессии) использовали метод наименьших квадратов. Оценка значимости коэффициентов модели проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У умерших с ТЭЛА в период 01.01.03 — 31.12.10 в стационарах г. Томска и подвергшихся аутопсии (n=651) были проанализированы ФР развития ТЭ с применением методов математического моделирования.

Средний возраст умерших за 8-летний период составил $67,88 \pm 14,33$ лет. Причем возрастной диапазон, который характеризовал смертность от ТЭЛА среди женщин и среди мужчин, составил 52-80 лет. Случаи смерти в остальных возрастных группах были единичными.

Структурный анализ показал, что среди больных, у которых ТЭЛА при патологоанатомическом исследовании признана основной причиной смерти, мужчины составили 38,3%, женщины — 60,1%; а среди больных, у которых ТЭЛА усугубила течение основного заболевания, мужчины составили 41,8%, а женщины — 58,2%. Таким образом, в обеих группах количество женщин оказалось существенно выше. Возможно, это обусловлено тем, что среди лиц >60 лет в г. Томске, как и в России в целом, женское население значительно преобладает над мужским. Общеизвестно, что хроническая венозная недостаточность (ХВН) в 3-4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [15]. Однако в течение последних 2 лет (2009-2010 гг.) гендерная структура умерших с ТЭЛА в г. Томске значительно изменилась. В 2009г наблюдалась тенденция к росту случаев смерти от ТЭЛА у мужчин. В 2010 — среди больных, у которых ТЭЛА при аутопсии признана основной причиной смерти, мужчины преобладали. Сопоставление с данными, полученными в начале

исследования, показало, что в 2003г среди всех случаев аутопсии ТЭЛА была основной причиной смерти у 67,5% женщин и 32,5% мужчин, а в 2010г — у 49,5% женщин и у 50,7% мужчин. Причины таких изменений требуют дальнейшего изучения.

Проведенный анализ основных видов патологии позволил прийти к заключению, что наиболее часто встречающимися ФР, способствующими развитию ТЭЛА, среди общепризнанных [1, 16], в исследовании были: возраст >60 лет (70,6%); вынужденная гиподинамия (70%); ХСН (48,1%); ХВН (20,2%); ожирение (25,9%); обширные операции (13,8%); хронические обструктивные заболевания легких (12,1%); онкологические заболевания (9,5%). Травма (2,6%) и беременность (0,6%) являлись наиболее редкими факторами.

Дальнейшее изучение ФР ТЭЛА в исследуемой группе показало, что в большинстве случаев (63,0%) имелись указания на ≥ 3 ФР у одного пациента. Сравнительный анализ совокупности ФР и тяжести проявления ТЭЛА позволил утверждать, что наличие 2 и 3 ФР у пациента могут привести к развитию летальной ТЭЛА в стационаре. Установлены корреляционные связи между отдельными ФР: сильная связь между возрастом и гиподинамией ($R=0,83$, $p<0,01$); слабой силы связь между возрастом, гиподинамией и ХСН ($R=0,38$, $p<0,05$), умеренной силы связь между возрастом пациентов и количеством койко-дней в стационаре ($R=0,48$, $p<0,05$).

У умерших с ТЭЛА была проанализирована предшествовавшая летальному исходу врачебная тактика. ТЭЛА при жизни диагностирована в 37,8% случаев. Эти пациенты целенаправленно получали антикоагулянтную терапию в виде нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов. У остальных больных (62,2%) антикоагулянты не назначались, либо назначение их было связано с другим заболеванием. Случаев использования тромболитических средств не зафиксировано. Профилактические мероприятия в виде бинтования ног перед операцией, лечебной физкультуры при постельном режиме зарегистрированы в редких случаях.

Предпринята попытка проанализировать значение имевшихся ФР и выбранной тактики ведения пациента на исход ТЭЛА у умерших. Для оценки вклада

совокупности ФР и врачебной тактики была построена математическая модель. При ее создании использовались расчетные данные: количество умерших — y , оценочный ФР — x_1 и оценочная диагностическая ошибка — x_2 , характеризующие основные причины смерти от ТЭЛА по данным патологоанатомических исследований с учетом переменных ($y^2, x_1^2, x_2^2, x_1*x_2, x_1*y, x_2*y, y_i - y_{cp}, x_{1i} - x_{1cp}, x_{2i} - x_{2cp}$) при различных нозологиях. Проанализировав таким образом основные причины смерти, использовали уравнение множественной линейной регрессии $y = a + b^{1,2} * x_1 + b^{2,1} * x_2$. Параметры его оценивали методом наименьших квадратов при условии, что $\sum (t_0 - t_{0cp})^2 = \sum (t_0 - \beta^1 t_1 - \beta^2 t_2)^2 \rightarrow \min$. $\beta^{1,2}$ — стандартизованные коэффициенты регрессии, определяемые методом неопределенных коэффициентов.

Анализ полученной линейной модели показал, что:

- в 56,0% случаев смерти больных, у которых ТЭЛА явилась причиной летального исхода, решающее значение имели ФР: возраст >60 лет, гиподинамия, ХСН, ХВН, ожирение, операции и онкологические заболевания;
- в 43,9% случаев смерти пациентов решающее значение для исхода имела неверная врачебная тактика: врачебные ошибки при диагностировании ТЭЛА, обусловленные недостаточным сбором анамнеза, некачественным проведением объективного обследования, необоснованным исключением общедоступных методов лабораторной и инструментальной диагностики, неполным объемом лечебных мероприятий.

Таким образом, в 56,0% случаев смерть от ТЭЛА была обусловлена вариациями имевшихся у пациентов ФР и в 43,9% — вариациями врачебных ошибок. Поскольку сумма отдельных детерминаций этих факторов равна 99,9%, коэффициент общей детерминации прочими факторами объясняется только в 0,1% случаев смерти от ТЭЛА.

Выявленные особенности вклада ФР и врачебной тактики в исход ТЭЛА в стационарах г. Томска в 2003-2010 гг. могут стать основой планирования органами здравоохранения мероприятий по улучшению диагностики и совершенствованию лечебной и профилактической помощи в лечебно-профилактических учреждениях.

Литература

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29 (18): 2276- 315.
2. Goldhaber SZ. Acute pulmonare embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Circulation 2003; 108 (22): 2726-9.
3. Gilyarevsky SR. Current approaches to diagnosis and treatment of pulmonary embolism: The main provisions of European clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Heart 2009; 5 (49): 270-89. Russian (Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагно-

- стике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбоза легочной артерии. Сердце 2009; 5 (49): 270-89).
4. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive Pulmonary Embolism. Circulation 2006; 113: 577-82.
5. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, et al. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. Clin Chim Acta 2007; 382: 124-8.
6. Vasil'tseva OY, Vasil'tsev YS, Vorozhtsova IN, et al. Diagnosis of the pulmonary artery branch thromboembolism in Tomsk city hospitals in

- 2003-2007 based on postmortem examinations. Ther archive 2010; 4: 42-4. Russian (Васильцева О.Я., Васильцев Я.С., Ворожцова И. Н. и др. Диагностика тромбоэмболии ветвей легочной артерии в стационарах г. Томска в 2003-2007 гг. по данным патологоанатомических вскрытий. Тер архив 2010; 4: 42-4).
7. British Thoracic Society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. Thorax 2003; 52: 18-53.
 8. Hubulava GG, Shaydakov EV, Shishkevich AN. Immediate and long-term results of endovascular prevention of pulmonary embolism. Surgery news 2009; 1: 36-8. Russian (Хубулава Г.Г, Шайдаков Е.В., Шишкевич А.Н. Непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярной профилактики ТЭЛА. Новости хирургии 2009; 1: 36-8).
 9. Kucher N, Semuel Z, Goldhaber S. Hearted markers for patient risk-stratifications with acute by Pulmonary embolism. Circulation 2003; 108: 2191.
 10. Prokhorova IV, Markov VA. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Tomsk: STT, 2010, 204 P. Russian (Прохорова И.В., Марков В.А. Диагностика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений. Томск: STT 2010; 204 с).
 11. Bigaroni A, Perrier A, de Moerloose P, et al. Risk of major bleeding in unselected patients with venous thromboembolism. Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11: 199-202.
 12. Charnaya MA, Morozov YuA. Trombosis in clinical practice. M.: GOETAR Media, 2009, P. 7-37. Russian. (Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. М: ГОЭТАР Медиа 2009; 7-37).
 13. Vorozhtsova IN, Vasil'tseva OY, Krestinin AV, et al. The incidence of the pulmonary artery branch thromboembolism in Tomsk city hospitals in 2003-2008, based on postmortem examinations. The Siberian Medical J (Tomsk) 2011; 26 (1):170-3. Russian (Ворожцова И. Н., Васильцева О. Я., Крестинин А.В. и др. Частота новых случаев тромбоэмболии ветвей легочной артерии в стационарах города Томска в 2003-2008 годах, по данным патологоанатомических вскрытий. Сиб мед ж (Томск) 2011; 1: 170-3).
 14. Avtandilov GG. Fundamentals mortem practice. Guide. M.: RAMPO, 1994, P. 123-354. Russian (Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Руководство. М: РАМПО 1994; 123-354).
 15. Budanov PV, Lebedev VA. Features of prevention and treatment of varicose veins in pregnancy. Difficalt patient 2008; 1: 10-4. Russian (Буданов П.В., Лебедев В.А. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных. Трудный пациент 2008; 1: 10-4).
 16. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. Phlebology 2010; 1: 1-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010; 1: 1-37).

Прогностическое значение синкопе при тромбоэмболии легочной артерии

Куракина Е. А.^{1*}, Дупляков Д. В., Хохлунов С. М.^{1,2}, Козупица Г. С.³

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер; ²Самарский государственный медицинский университет; ³Центр медицины и валеологии «ЛИТТЛ». Самара, Россия

Цель. Оценить прогностическое значение синкопе в клиническом течении тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Обследованы 117 пациентов с ТЭЛА, 62 – мужчины, 55 – женщины, средний возраст 51,86±13,4 лет, 37 из них отнесены к высокому риску летального исхода, 80 к промежуточному риску. Диагноз ТЭЛА у всех 117 человек верифицирован с помощью компьютерной ангиографии ЛА. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.) по признаку наличия в клинической картине синкопального состояния: I гр. составила 35 пациентов, перенесших эпизод синкопе, медиана давности 1 сут. (1–30), 82 пациента не имели (гр. II). Гр. не различались по возрасту, полу, давности возникновения заболевания, клинической вероятности ТЭЛА, уровню давления в ЛА. Вместе с тем, в I гр. в ~ 2 раза чаще риск летального исхода был расценен как высокий – 45,7% vs 25,6% в гр. II (p=0,032). С целью сравнения госпитальной летальности без учета влияния тромболитической терапии (ТЛТ) в каждой гр. выделены подгруппы: 1 (14 пациентов с синкопе) и 2 (58 пациентов без эпизода синкопе), где этот метод лечения не применялся.

Результаты. Наличие синкопе сопряжено преимущественно с массивной эмболией ЛА (60% в гр. I vs 39% в гр. II; p=0,036), сопровождающейся шоком/гипотонией (49% vs 28%; p=0,032). Пациентам

I гр. в 2 раза чаще потребовалось проведение ТЛТ (p=0,001), что привело к снижению госпитальной летальности в подгруппе пациентов, имевших эпизод синкопе (p=0,048). В итоге общая госпитальная летальность в гр. значимо не различалась, с тенденцией к увеличению у перенесших синкопе пациентов – 14,2% и 8,5% (p=0,35). Однако при отсутствии ТЛТ уровень летальности в подгруппе 1 составил 28,5% (4/14) vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 (p=0,042).

Заключение. Указание на перенесенный синкопе у пациента с подозрением на ТЭЛА должно рассматриваться как возможный критерий высокого риска фатальных осложнений госпитального периода в связи с частой эмболией ствола и основных ветвей ЛА. Применение ТЛТ может способствовать улучшению госпитального прогноза. Однако для окончательного ответа на вопрос о прогностической значимости синкопе при ТЭЛА необходимо проведение спланированных исследований.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, синкопе, прогностическое значение, госпитальная летальность.

Поступила 03/10-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 49-54

Predictive value of syncope in pulmonary embolism

Kurakina E. A.^{1*}, Duplyakov D. V.^{1,2}, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Kozupitsa G. S.³

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispanser; ²Samara State Medical University; ³Centre of Medicine and Valeology "Little". Samara, Russia

Aim. To assess the predictive value of syncope in the clinical course of pulmonary thromboembolism (PTE).

Material and methods. The study included 117 PTE patients (62 men and 55 women; mean age 51,86±13,4 years). High and intermediate risk of fatal outcome was observed in 37 and 80 patients, respectively. In all participants, PTE diagnosis was verified by pulmonary artery (PA) computed tomography. All patients were divided into two groups: Group I (n=35) with syncope registered 1-30 days ago (median time 1 day) and Group II (n=82) without syncope. The groups were comparable by age, gender, time of the clinical onset, clinical risk of PTE, and PA pressure levels. However, in Group I patients, the prevalence of high risk of fatal outcome was twice as high as in Group II participants (45,7% vs. 25,6%; p=0,032). To compare the thrombolysis therapy (TLT) independent levels of in-hospital mortality, the two TLT-free subgroups – 1 (14 patients with syncope) and 2 (58 patients without syncope) – were identified.

Results. Syncope was associated with massive PA embolism (60% in Group I vs. 39% in Group II; p=0,036), often accompanied by shock/

hypotension (49% vs. 28%, respectively; p=0,032). Group I patients required TLT twice as often as Group II subjects (p=0,001), which resulted in reduced in-hospital mortality levels among individuals with syncope (p=0,048). Overall, both groups did not differ significantly by the levels of in-hospital mortality, while syncope patients demonstrated a tendency towards increased mortality (14,2% and 8,5%; p=0,35). However, in the absence of TLT, mortality levels reached 28,5% (4/14) in Subgroup 1 and 8,6% (8/58) in Subgroup 2 (p=0,042).

Conclusion. Syncope in patients with possible PTE should be regarded as a marker of high risk of in-hospital death, due to a high prevalence of embolism in the PA trunk and main branches. TLT could improve the in-hospital prognosis. To clarify the issue of prognostic value of syncope in PTE, further studies are necessary.

Key words: pulmonary thromboembolism, syncope, predictive value, in-hospital lethality.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 49-54

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: duplyakov@yahoo.com

kurakina.ea@gmail.com

Тел.: 8-846- 373-70-82

[Куракина Е. А. (*контактное лицо) – заведующая отделением, Дупляков Д. В. – ¹ заместитель главного врача, ² доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО, Хохлунов С. М. – ¹ главный врач, ² заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, Козупица Г. С. – ³ директор].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является жизнеугрожающим заболеванием с высокой летальностью [1-4]. Своевременная диагностика ТЭЛА часто затруднена из-за отсутствия патогномичных симптомов, наличия множества клинических «масок», а также возможного мало- и даже бессимптомного начала. Существенную помощь на этапе первого контакта оказывают шкалы оценки клинической вероятности – европейская Geneva и канадская Wells [5]. Шкалы включают в себя признаки, считающиеся наиболее характерными для данного заболевания, но, как было ранее показано, они могут быть неинформативными почти у каждого десятого пациента [6,7].

Наиболее часто встречающимися симптомами при ТЭЛА являются диспноэ (80%), боль в груди (52%), кашель (20%), а также синкопе (19%) [5]. Потеря сознания как одно из первых проявлений эмболии ЛА по разным данным встречается у 9-35% пациентов [8-11]. Этот симптом всегда настораживает пациента и врача, но его прогностическое значение при ТЭЛА неоднозначно оценивается разными авторами [8, 10, 14-16]. По мнению одних, синкопальный эпизод в дебюте ТЭЛА не сопряжен с высоким риском смерти и может быть вызван вазо-вагальным механизмом, либо нарушениями ритма [8, 10, 15]. Существует и противоположное мнение – данный признак отражает большой объем поражения легочного русла и риск смерти при наличии синкопе значительно выше [12, 18-21, 24].

Цель настоящего исследования – оценить прогностическое значение синкопе в дебюте эпизода ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование были включены 117 пациентов (62М/55Ж, средний возраст $51,86 \pm 13,4$ лет), находившихся на лечении в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере в период 15.01.2006–31.09.2010 гг. Критериями включения были: наличие ТЭЛА независимо от источника ее возникновения, возраст 18-75 лет, наличие шока или гипотонии при поступлении и/или признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), изменение давления в правых отделах по данным ЭхоКГ и/или ангиопульмонографии, уровень Д-димера крови $>0,5$ мкг/дл.

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА в приемном отделении использовали шкалы Geneva и Wells [5,6]. В дальнейшем проводилась электрокардиография (ЭКГ), рентгенографическое исследование легких, исследование крови на Д-димер, тропониновый тест, ЭхоКГ, цветовое доплеровское картирование (ЦДК) вен нижних конечностей, компьютерная томография (КТ) ангиография ЛА или рентгеноконтрастная ангиопульмонография.

Под массивным поражением понимали локализацию эмболии в основном стволе и (или) главных ветвях ЛА, под субмассивным – эмболию долевых и сегментарных ветвей

ЛА [13]. Оценивали наличие одно-, двустороннего поражения ЛА, уровень систолического давления в ЛА (СДЛА) по данным ЭхоКГ, а также госпитальную летальность.

Тромболитическую терапию (ТЛТ) получили 46 (39,3%) пациентов, в остальных случаях использовалась терапия нефракционированным гепарином (НФГ) – 44 (36,7%) пациента под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) либо низкомолекулярными гепаринами (НМГ) подкожно – 27 (24%) человек. Антикоагулянты per os были назначены 94% пациентов.

По критерию «синкопе в дебюте ТЭЛА» пациентов разделили на две группы (гр.): I гр. составили пациенты, имевшие эпизод синкопе, II гр. – те, у кого этого симптома в дебюте заболевания не было. Под «синкопе» понимали внезапную, кратковременную потерю сознания с последующим ее спонтанным и полным восстановлением [14]. С целью сравнения госпитальной летальности без учета влияния ТЛТ в каждой гр. выделены подгруппы: 1 (14 пациентов, перенесших синкопе) и 2 (58 пациентов без эпизода синкопе), где этот метод лечения не применялся.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica for Windows 6.0. Данные анализировали, используя методы непараметрической статистики для качественных показателей с построением таблиц сопряженности; значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялась параметрическая статистика. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Гр. не различались по возрасту, полу, давности возникновения заболевания. Менее 1/3 больных обратились за медицинской помощью на 1-2 сут., в остальных случаях заболевание развивалось постепенно (среднее время от появления симптомов до госпитализации составило 14 сут.). При этом синкопальное состояние далеко не всегда было первым признаком ТЭЛА. Однако у пациентов гр I именно потеря сознания в 68,5% случаев явилась непосредственной причиной обращения к врачу и последующей неотложной госпитализации.

Клиническая вероятность ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells не различалась в гр. и практически у каждого второго пациента она оказалась высокой, у 34% и 49% промежуточной и в 6% и 17% случаев низкой, соответственно, для I и II гр.

Из 117 больных, согласно критериям стратификации риска летального исхода Европейского общества кардиологов (ЕОК), 37 (31,6%) были отнесены к высокому риску, а остальные 80 (68,4%) к промежуточному. Однако в гр. I, по сравнению со II, оказалось в 2 раза больше пациентов с высоким риском летального исхода – 45,7% vs 25,6% ($p=0,032$).

Таблица 1

Исходная характеристика больных	Гр. I (наличие синкопе) n=35		Гр. II (отсутствие синкопе) n=82	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, лет	48,8±15,5		53,4±12,6	
Пол, n (%)	19М/16Ж (54/46%)		35М/47Ж (43/57%)	
Время от начала симптомов до госпитализации (сут)	7(1-32)		7(1-90)	
Госпитализовано в течение первых сут. от начала клиники	9(25,7%)		18(21,9%)	
ТЭЛА высокого риска	16 (45,7%)*		21 (25,6%)*	
ТЭЛА промежуточного риска	19(54,3%)*		61(74,4%)*	
Массивная, n (%)	21(60%)*		32(39%)*	
Немассивная, n (%)	14(40%)*		50(61%)*	
Сопутствующие заболевания				
Гипертоническая болезнь	14(40%)		26(31,7%)	
ХСН	12(34,2%)		24(30,4%)	
Фибрилляция предсердий	3(8,5%)		16(19,5%)	
Ожирение	5(14,3%)		6(7,3%)	
Перенесенный инфаркт миокарда	1(2,9%)		9(10,9%)	
Миома матки	3(8,6%)		6(7,3%)	
Сахарный диабет	2(5,7%)		5(6%)	
ХОБЛ	1(2,9%)		3(3,7%)	
Методы лечения и исходы				
ТЛТ	21(60%)*		24(29%)*	
НФГ	13(37%)		36(44%)	
НМГ	1(2,9%)*		22(27%)*	
Имплантирован кава-фильтр	19(54,3%)		47(57,3%)	
Летальность (абс./%)	5(14,2%)		7(8,5%)	
Летальность без применения ТЛТ (абс./%)	Подгруппа 1, n=14 4 (28,5%)*		Подгруппа 2, n=58 8 (8,6%)*	

Примечание: * p<0,05; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких.

Таблица 2

Факторы, предрасполагающие к развитию ТЭЛА

Предрасполагающие факторы	Гр. I (наличие синкопе) n=35		Гр. II (отсутствие синкопе) n=82	
	абс.	%	абс.	%
ТГВ в анамнезе	22	62,9	61	74,3
Клиника обострения ТГВ	19	54,2	47	57,3
Повторный эпизод ТЭЛА	3	8,5*	20	24,5*
Предшествующая хирургическая операция	5	14,2	14	17
Перелом трубчатых костей	1	2,8	6	7,3
Рак в стадии лечения	1	2,8	4	4,9

Примечание: * – p<0,05.

Также следует отметить, что в гр. I реже встречались пациенты с повторными эпизодами ТЭЛА – 8,5% vs 24,5% в гр. II (p=0,048).

Предрасполагающими факторами развития ТЭЛА явились (таблица 2): тромбоз глубоких вен (ТГВ) – 62,9% vs 74,3%, соответственно, в гр. I и II, причем более чем в половине случаев с симптомами обострения; перенесенные хирургические вмешательства – 14,2% vs 17%; переломы трубчатых костей – 2,8% vs 7,3%; онкологические заболевания – 2,8% vs 4,9% (p>0,05).

Наиболее распространенными клиническими симптомами (таблица 3) оказались одышка – 100% vs 97,2%, слабость – 100% vs 91,4%, тахипноэ – 94,2% vs 84,1%, тахикардия – 85,7% vs 75,6%, боли в груди – 54,2% vs 59,7%, кашель – 48,5% vs 51,2% (p>0,05). В гр. I в 3 раза реже ТЭЛА осложнена инфаркт-пневмонией (p=0,015), а также почти в 7 раз реже отмечено кровохаркание (p=0,019).

Согласно данным визуализирующих методов исследования массивное поражение легочного

Таблица 3

Клинические симптомы ТЭЛА

Симптомы	Гр. I (наличие синкопе) n=35		Гр. II (отсутствие синкопе) n=82	
	абс.	%	абс.	%
Одышка	35	100	80	97,5
Слабость	35	100	75	91,4
Тахипноэ	33	94,2	69	84,1
Тахикардия	30	85,7	62	75,6
Боль в груди	19	54,2	49	59,7
Кашель	17	48,5	42	51,2
Субфебрилитет	12	34,2	29	35,3
Пневмония	4	11,4*	27	32,9*
Синкопе	35	100	-	-
Хрипы в легких	5	14,2	25	30,4
Кровохаркание	1	2,8*	16	19,5*
Нарушения ритма и проводимости	3	8,5	13	15,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Клинико-гемодинамические показатели

	Гр. I (наличие синкопе) n=35	Гр. II (отсутствие синкопе) n=82
Шок/гипотония n (%)	17(49%)*	23(28%)*
САД (мм рт.ст.)	112±20	120±22
ДАД (мм рт.ст.)	68±13	73±14
ЧСС (уд/мин)	116,5±20*	105,5±23*
Частота дыхания (в мин)	26±3	26±8
СДЛА (мм рт.ст.)	66±18,7	61±19
Диаметр ЛА, (мм)	28,7±2,2*	30,4±5,14*
Дилатация ПЖ, n (%)	29(83%)	61(74%)

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений.

русла значимо чаще регистрировалось у пациентов с синкопе – 60% vs 39% в гр. II ($p=0,036$), тогда как во II гр преобладали пациенты с субмассивным поражением. Частота распространения ТЭЛА мелких ветвей между гр. не различалась – 5,7% vs 7,3% ($p=0,753$).

Несмотря на достоверно более тяжелое ангиографическое поражение легочного русла и преобладание шока/гипотонии среди пациентов с синкопе (таблица 4), СДЛА у них не различалось и составило $66 \pm 18,7$ мм рт.ст. vs 61 ± 19 мм рт.ст., соответственно ($p > 0,05$).

У пациентов, перенесших синкопе (таблица 1) в 2 раза чаще применялась ТЛТ ($p=0,001$), различий в частоте имплантации кава-фильтра отмечено не было – 54,3% vs 57,3% ($p > 0,05$).

Госпитальная летальность имела тенденцию к увеличению у пациентов I гр. 14,2% vs 8,5% во II гр. ($p=0,35$). Вместе с тем оказалось, что ТЛТ у пациентов I гр. оказывает значительное и достоверное влияние на госпитальную летальность. В I гр. 21 (60%) человек пролечен ТЛТ, остальные 14

гепарином, летальность среди пациентов, перенесших синкопе, при применении ТЛТ составила 4,8% (1/20) vs 28,5% (4/14) в случае назначения только гепарина ($p=0,048$). Однако, исключив эффект от применения ТЛТ, был получен более высокий уровень летальности: в подгруппе 1 составил 28,5% (4/14) vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 ($p=0,042$).

Обсуждение

Целенаправленные исследования прогностического значения синкопе при ТЭЛА в литературе весьма немногочисленны [8,10,14-16,27]. Синкопе, как симптом ТЭЛА встречается, по данным различных авторов в 9-19% случаев [5,8-10,27]. Часто его сложно правильно интерпретировать как проявление именно ТЭЛА. В гр пациентов с ТЭЛА обморок наблюдался в 29,9% случаев, что сопоставимо с данными немецкого регистра MAPPET (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial), в котором при массивной ТЭЛА он развился у 35% пациентов [11].

Известно, что причинами развития синкопе при ТЭЛА могут быть [15-17]:

- >50% окклюзия сосудов легких, приводящая к снижению сердечного выброса, артериальной гипотензии и снижению мозгового кровотока;
- появление аритмий, связанных с перегрузкой ПЖ;
- вазовагальный рефлекс.

Чаще всего синкопальное состояние расценивается как проявление массивной окклюзии сосудистого русла легких, аналогичное по значению шоку и гипотонии [18-21]. Действительно, у пациентов наличие синкопе в 60% случаев оказалось сопряжено с массивным поражением, а в клинической картине преобладали шок/гипотония – в 49% случаев vs 28% в контрольной (p=0,032).

Еще в 1867г von Bezold обосновал теорию депрессорных рефлексов, возникающих в сердце, которую позднее дополнил Jarisch. Отправной точкой рефлекса Bezold-Jarisch являются механорецепторы левого желудочка (ЛЖ). Их активация при острой ТЭЛА приводит к развитию брадикардии/асистолии (или АВ-блокады), расширению кровеносных сосудов, гипотонии, и, как следствие, обмороку [17, 22]. Таким образом, синкопальное состояние не может а priori считаться проявлением массивной ТЭЛА и служить показанием для ТЛТ [8]. Действительно, в настоящем исследовании 5,7% пациентов I гр. имели доказанную эмболию мелких ветвей ЛА, а 34,3% – субмассивное поражение.

Прямым показанием для начала ТЛТ при ТЭЛА считается наличие шока и гипотензии [5]. Вместе с тем, в литературе имеются данные о том, что даже у пациентов без признаков шока и гипотонии, дисфункция ПЖ возникает чаще при наличии синкопе [23]. В представленном исследовании не выявлено различий между основной и контрольной гр. в отношении наличия дисфункции ПЖ. Дилатация ПЖ отмечена у 80% и 75% пациентов, соответственно, в гр. I и II (p=0,88).

Данные о взаимосвязи синкопе и госпитальной летальности противоречивы. По мнению одних авторов, перенесенный в дебюте ТЭЛА

обморок увеличивает госпитальную летальность, наряду с такими признаками, как возраст >70 лет, ХСН, заболевания легких, МИ в анамнезе, гипотензия и шок, гипокапния, повышение общего легочного сопротивления [12, 25]. Однако имеются и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие подобной негативной связи [8, 10]. В настоящем исследовании зарегистрирована тенденция к увеличению госпитальной летальности в гр. пациентов с синкопе. Отсутствие значимых различий связывали с разными подходами к лечению в выделенных гр. (частота использования ТЛТ). Тем не менее, анализ летальности в подгруппах с синкопе и при его отсутствии, исключивший влияние ТЛТ, продемонстрировал трехкратное повышение уровня летальности пациентов с синкопе: 28,5% (4/14) в подгруппе 1 vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 (p=0,042).

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что отношение к ТЛТ при ТЭЛА до сих пор не является однозначным. Это выражается в широких допустимых сроках проведения ТЛТ от начала заболевания – вплоть до 14 сут., возможности применения при субмассивном поражении и др. [25, 26, 28-30]. Данные немецкого регистра с участием 719 пациентов с ТЭЛА достоверно продемонстрировали преимущество ТЛТ над гепаринотерапией в отношении прогноза. После ТЛТ 30-суточная летальность составила 4,7% vs 11,1% на фоне введения гепарина. Аналогичные результаты оказались и в подгруппе пациентов с синкопе – 4,4% vs 17,9% при ТЛТ и гепаринотерапии, соответственно [12].

Таким образом, каждый врач должен помнить о возможности «синкопальной маски» ТЭЛА. При подозрении на ТЭЛА указание на перенесенное синкопе должно рассматриваться как возможный критерий высокого риска фатальных осложнений госпитального периода в связи с частой эмболией ствола и основных ветвей ЛА в этих ситуациях. Применение ТЛТ может способствовать улучшению прогноза. Однако для окончательного ответа на вопрос о прогностической значимости синкопе при ТЭЛА необходимо проведение специальных, спланированных исследований.

Литература

1. Bokarev IN, Popova LV. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. Medical News Agency 2005; 208 s. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. Медицинское информационное агентство 2005; 208 с).
2. Bokarev IN, Popova LV, Kozlova TV. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. Medical News Agency 2009; 512s. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Медицинское информационное агентство 2009; 512 с).
3. Pulmonary embolism: a guide / edited by SN Tereshchenko. Moscow, GEOTAR Media 2010; 96s. Russian (Тромбоз легочной артерии: руководство / под редакцией С.Н. Терещенко. Москва ГЭОТАР – Медиа 2010; 96 с).
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. Initial Report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). JACC 2011; 57: 700-6.
5. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

6. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
7. Iles S, Hodges AM, Darley JR, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM* 2002; 96(3): 211-5.
8. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med* 2003; 8(4): 257-61.
9. Koutkia P, Wachtel T.J. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. *Heart & Lung* 1999; 28 (5): 342-7.
10. Calvo-Romero JM, Perez-Miranda M, Bureo-Dacal P. Syncope in acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2004; 11(4): 208-9.
11. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *JACC* 1997; 30: 1165-71.
12. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients With Major Pulmonary Embolism. Results of a Multicenter Registry. *Circulation* 1997; 96: 882-8.
13. Charnaja MA, Morozov JuA. Thrombosis in clinical practice. "GEOTAR Media", 2009.-224s Russian (Чарная М.А, Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. «ГЭОТАР – Медиа» 2009; 224 с).
14. Miller TH, Kruse JE. Evaluation of Syncope. *Am Fam Physician* 2005, 15; 72(8): 1492-500.
15. Simpson RJ, Podolak R, Mangano CA, et al. Vagal syncope during recurrent pulmonary embolism. *JAMA* 1983; 249(3): 390-3.
16. Jimenez D, Diaz G, Valle M, et al. Prognostic Value of Syncope in the Presentation of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2005; 4: 385-8.
17. Eldadah ZA, Najjar SS, Ziegelstein RC. A Patient With Syncope, Only "Vagally" Related to the Heart. *Chest* 2000; 117: 1801-3.
18. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Circulation* 2006; 114: e28-32.
19. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of Submassive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2010; 122: 1124-9.
20. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 28-32.
21. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical laboratory, roentgen graphic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
22. Wilner C, Garnier-Crussard JP, Huygue De Mahenge A, et al. Paroxysmal atrioventricular block, a cause of syncope in pulmonary embolism. *Presse Med* 1983; 12: 2987-9.
23. Berghaus TM, Haeckel T, Behr W, et al. Central thromboembolism is a possible predictor of right heart dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 126 (3): 201-5.
24. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *J Intern Med* 2000; 39(12): 1038-43.
25. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med* 2010; 15(5): 419-28.
26. Ibrahim SA, Stone RA, Obrosky DS et al. Thrombolytic therapy and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2183-90.
27. Morpurgo M, Zonzin P. Syncope in acute pulmonary embolism. *Ital Heart J* 2004; 5 (1): 3-5.
28. Meneveau N, Ming L P, Serinde MF, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003; 24(15): 1447-54.
29. Konstantinides S. Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(2): 69-74.
30. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-8.

Гипобаротерапия в коррекции кардиоваскулярных факторов риска у женщин в ранней постменопаузе

Кшнясева С. К.^{1,2*}, Константинова О. Д.¹, Тиньков А. Н.¹

¹ГБОУ «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития России; ²ГАОУ Оренбургская областная клиническая больница №2. Оренбург, Россия

Цель. Оценить роль гипобаротерапии в коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы. Использован метод адаптации к гипобарической гипоксии в барокамере «Урал-1»: 22 трехчасовых сеанса, проводимых ежедневно на «высоте» 3500 м (460 мм рт.ст.) в лечении 56 женщин (средний возраст 53,6±3,1 лет) с метаболическим синдромом в ранней постменопаузе.

Результаты. Выявлено снижение модифицированного менопаузального индекса на 53,5%, массы тела на 6,1%, систолического артериального давления на 13,4% и диастолического на 7,3%; сни-

зился уровень холестерина на 19,5%, глюкозы на 21,3%, инсулина на 20,2%; отмечено улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка сердца.

Заключение. Выявлена эффективность гипобаротерапии в коррекции ФР ССЗ у женщин в ранней постменопаузе.

Ключевые слова: постменопауза, метаболический синдром, гипобаротерапия.

Поступила 02/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 55-60

Hypobarotherapy and cardiovascular risk factor correction in women in early postmenopause

Kshnyaseva S. K.^{1,2*}, Konstantinova O. D.¹, Tin'kov A. N.¹

¹Orenburg State Medical Academy; ²Orenburg Region Clinical Hospital No. 2. Orenburg, Russia

Aim. To assess the role of hypobarotherapy in the correction of cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) among women in early postmenopause.

Material and methods. The hypobaric hypoxia adaptation method (Ural-1 barochamber, 22 daily three-hour sessions; simulated altitude 3500 m, or 460 mm Hg) was used for the metabolic syndrome treatment in 56 women (mean age 53,6±3,1 years) in early postmenopause.

Results. The treatment-induced decrease reached 53,5% for modified menopausal index; 6,1% for body mass; 13,4% and 7,3% for systolic

and diastolic blood pressure; 19,5% for cholesterol; 21,3% for glucose; and 20,2% for insulin. Systolic and diastolic left ventricular function parameters also improved.

Conclusion. Hypobarotherapy was an effective method for the CVD RF correction among women in early postmenopause.

Key words: postmenopause, metabolic syndrome, hypobarotherapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 55-60

Знание процессов, происходящих в организме женщины в климактерическом периоде, позволяет рано начать профилактические мероприятия, направленные на предотвращение болезней старости и улучшение качества жизни (КЖ) стареющих людей [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности женщин, но они чаще диагностируются на поздней стадии, поэтому их профилактика в период пери- и ранней постменопаузы приобретает важнейшее значение и включает в себя выявление отдельных факторов риска (ФР) и их своевременную коррекцию. Эпидемиологические данные подтверждают четкую взаимосвязь между менопаузой и увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР) вне зависимости от возраста женщин. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с использованием эстрогенов или

комбинации эстрогенов/прогестинов высокоэффективна для лечения и профилактики менопаузальных расстройств, но ее нельзя рекомендовать только с целью профилактики ССЗ [1,2]. Поэтому поиск и разработка методов профилактики ССЗ в постменопаузальном периоде, занимающем треть жизни современной женщины, является актуальной медицинской задачей.

В клинической и прикладной медицине широко применяются различные методы гипоксической адаптации в качестве немедикаментозного средства коррекции функционального состояния, повышения физиологических резервов, реабилитации и лечения. Методы гипоксической тренировки различаются в зависимости от условий проведения последней: нормобарические (при дыхании гипоксическими газовыми смесями) и гипобарические

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: hypoxya@mail.ru

Тел.: 89123488223

[Кшнясева С. К. (*контактное лицо) – ассистент кафедры сестринского дела, ²заведующая женской консультацией, Константинова О. Д. – ¹заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Тиньков А. Н. – ¹профессор кафедры сестринского дела].

(пребывание в горах, подъем в барокамере), когда основной фактор адаптации – гипоксия, сочетается с гипобарией, пониженным барометрическим давлением [3]. Ранее проведенные исследования [3-8] показали, что гипобарическая и нормобарическая гипокситерапия может быть использована с целью первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца (КБС): было установлено, что при адаптации к периодической барокамерной гипоксии у мужчин с ФР ишемической болезни сердца (ИБС), снижается масса тела (МТ), повышается толерантность к физической нагрузке (ТФН), нормализуется липидный спектр сыворотки крови и достоверно снижается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД). Проведено комплексное динамическое исследование эффективности применения интервальной нормобарической гипоксически-гипероксической тренировки в общей схеме лечения пациентов с метаболическим синдромом (МС) [9]. Изучен эффект введения курса интервальной нормобарической гипоксической тренировки (ИГТ) в общепринятую схему комплексного лечения ожирения (Ож) [10]: показано, что ИГТ, заметно снижая стрессовое воздействие диет, способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов. Однако вышеперечисленные исследования касались преимущественно применения различных видов гипокситерапии у мужчин, и отсутствовали работы об эффективности применения гипобарической гипокситерапии у женщин с постменопаузальным МС.

Поэтому целью исследования стала оценка влияния гипобарической гипокситерапии на клинико-метаболические параметры, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у женщин с МС в ранней постменопаузе.

Материал и методы

Курс гипобарической гипокситерапии (22 ежедневных 3-часовых сеанса на высоте 3500 м (460 мм рт.ст.) в течение месяца) в барокамере «Урал-1» проведен у 56 пациенток в возрасте 49-56 лет (средний возраст $53,6 \pm 3,1$) в естественной постменопаузе, средняя продолжительность которой составляла $3,2 \pm 1,9$ года, с проявлениями постменопаузального МС, развившегося в течение последних 3 лет.

Критерии включения в исследование: ранняя постменопауза, наличие абдоминального Ож (АО), развившегося в течение последних 2 лет: индекс МТ(ИМТ) $>26,0$ кг/м², окружность талии (ОТ) >88 см, коэффициент ОТ/окружность бедер (ОБ) $>0,85$; уровень триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л; снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $<1,29$ ммоль/л; повышение АД; САД >130 мм рт.ст., или ДАД >85 мм рт.ст.; симптомы климактерического синдрома (КС); нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная глюкоза натощак, базальная гиперинсулинемия (ГИ);

согласие пациенток на участие в исследовании; отсутствие противопоказаний для проведения планируемой терапии. При исходном обследовании диагноз АГ присутствовал у 52 (92,9%) пациенток: 1 степени (ст.) у 76,9%, 2 ст. у 23,1%, климактерической миокардиодистрофии у 29 (51,8%). В исследование не включали пациенток с АГ 3 ст., ИБС и сердечной недостаточностью (СН). Ранее применяемые некоторыми пациентками (29 женщин – 51,8%) базисные антигипертензивные препараты – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), перед курсом гипобаротерапии не отменялись, но в ходе лечения в барокамере снижали их дозировку вследствие дополнительного антигипертензивного эффекта гипобаротерапии. У 27 (48,2%) пациенток с постменопаузальным МС курс гипобарической гипокситерапии стал основным методом лечения.

Обследование проводили исходно, а также через 1 и 3 мес. после начала лечения. Для определения тяжести климактерических расстройств использовали метод расчета менопаузального индекса Kupperman H. et al. в модификации Е. В. Уваровой (ММИ) [11]. Этот метод позволяет получить более полную характеристику КС с четким выделением нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений, что имеет особое значение для оценки эффекта проводимого лечения. При подсчете ММИ выделяют симптомы КС в определенной последовательности: АД, приливы жара, потливость, сердцебиение, нарушение сна, снижение работоспособности, преобладающее настроение и т.д. Каждый из отдельных симптомов оценивают в зависимости от ст. выраженности по баллам от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы анализируют по отдельности. Значение нейровегетативного симптомокомплекса, оцененное до 10 баллов, рассматривают как отсутствие клинических проявлений; 10-20 баллов – как слабую ст. нарушений; 21-30 баллов – среднюю; >30 баллов – как тяжелую форму КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в пределах 1-7 баллов – слабая ст.; 8-14 баллов – средняя; >14 баллов – тяжелая форма заболевания [11].

Оценивали антропометрические параметры: ИМТ, ОТ, ОБ, коэффициент ОТ/ОБ. Проводилось клиническое измерение АД в начале и в конце каждого сеанса баротерапии, суточное мониторирование (СМ) АД до и после курса гипобаротерапии (Кардиотехника-04, ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург).

Уровень базального иммунореактивного инсулина (ИРИ), определяли в сыворотке крови методом иммуноэлектрохемоллюминесценции на аппарате «ELECSIS 1010» (Швейцария). Определение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ТГ, глюкозы производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» (Швейцария). Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле Климова А.Н., 1977: $ИА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$. Степень выраженности инсулинорезистентности (ИР) определяли по индексу ИР (ИИР) НОМА, определяемого по формуле $ИИР = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкМЕ/мл)} / 22,5$. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполняли на аппарате «Acuson computed – sonography 128 XP\10 n» по общепринятой методике в В- и М-режимах с расчетом в М-режиме по формуле Teicholz следующих параметров: конечного систолического и диастолического размеров (КСР и КДР) и объемов (КСО и КДО) ЛЖ, ударного

и минутного объема сердца (УО и МО), фракции выброса (ФВ), степени укорочения передне-заднего размеров миокарда ЛЖ в систолу (% Δ S), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ изучали с помощью импульсно-волновой доплерографии (Шиллер Н., Осипов М.А., 2005), определяли следующие параметры наполнения ЛЖ: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.Devereux 1977.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистической программы Microsoft Excel, соблюдая рекомендации для медицинских исследований. Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – его стандартное отклонение. Достоверность различий оценивали по парному и непарному t -критерию Стьюдента. Различия значений считали достоверными при $p < 0,05$.

Для гипобарической гипокситерапии использовали первую отечественную медицинскую вакуумную установку – барокамеру «Урал-1», установленную на базе Оренбургской областной клинической больницы №2, построенной на основе медико-технического задания, совместно разработанного НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР и Оренбургским медицинским институтом в НПО Криогенмаш.

Курс гипобарической гипокситерапии состоял из 22 трехчасовых сеансов в барокамере «Урал-1» на «высоте» 3500 м (460 мм рт.ст.), проводимых ежедневно, кроме воскресных дней, в течение месяца. В первые пять сеансов постепенно увеличивали высоту, начиная с 1000 м, далее, прибавляя ежедневно по 500 м до достижения максимальной «высоты» (3500 м), следующие семнадцать сеансов проводились на «высоте» 3500 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 3-5 м/с. В процессе лечения на организм пациенток действовали два основных фактора. Один из них – пониженное барометрическое давление, другой фактор – уменьшенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе. В процессе выхождения больных на «плато» («высота» 3500 м) барометрическое давление снижалось с $759 \pm 1,1$ до $467 \pm 2,1$ мм рт.ст. Выход на «плато» проводили постепенно в течение первых 5 сеансов, во время которых постепенно нарастал уровень декомпрессии и, соответственно, понижалось PO_2 во вдыхаемом воздухе, что выполнялось для формирования плавной адаптации с целью снижения числа негативных реакций и увеличения эффективности лечения. Все пациентки переносили сеансы гипобарической гипокситерапии удовлетворительно, лишь некоторых беспокоили такие симптомы как: кратковременное чувство заложенности в ушах во время «подъема» и «спуска» – 55,4% (быстро проходящее после глотательных движений или широкого открывания рта), слабые головокружения – 16%, слабость и сонливость – 17,8%, умеренные головные боли – 8,9%, которые носили эпизодический характер и проходили самостоятельно, без назначения медикаментозной терапии. Наблюдаемые реакции отмечались обычно в первые дни и возникали не чаще 2-3 раз за сеанс, проходили самостоятельно.

Результаты

У обследованных женщин ММИ нейровегетативных нарушений до начала лечения составлял $29,6 \pm 2,1$ балла, что соответствует средней ст. тяжести КС. В результате гипобаротерапии наблюдалось прогрессивное снижение данного параметра: через 1 мес. на 43,3% ($p < 0,05$), через 3 мес. – на 54,8% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными. ММИ психоэмоциональных нарушений снизился на 39% – с $15,9 \pm 1,23$ до $9,7 \pm 1,12$ балла через 1 мес. и на 54,8% ($p < 0,05$) через 3 мес. от начала лечения. Максимальное снижение ММИ в целом отмечено через 3 мес. – на 53,5% (с $54,1 \pm 2,4$ до $25,2 \pm 1,8$ балла) от начала лечения ($p < 0,05$).

Уже с 8-9 сут. лечения в барокамере САД у пациенток снизилось до $139,3 \pm 6,4$ мм рт.ст., ДАД – до $86,7 \pm 4,5$ мм рт.ст. (исходные САД $144,5 \pm 6,2$; ДАД $92,8 \pm 3,4$ мм рт.ст.), а к окончанию курса достигло величин $127,7 \pm 6,5$ мм рт.ст. САД и $84,6 \pm 5,8$ мм рт.ст. ДАД ($p < 0,05$). В целом после курса гипобарической гипокситерапии по данным СМ АД среднесуточное САД стало ниже на 13,4%, а среднесуточное ДАД на 7,3% ($p < 0,05$).

К концу курса гипобаротерапии произошло снижение МТ в среднем на 4% у 98,5% женщин (исходно вес $88,3 \pm 2,6$ кг, ИМТ $31,5 \pm 1,7$ кг/м²). В дальнейшем снижение МТ продолжилось, достигнув через 3 мес 6,1% ($p < 0,05$). Максимальный эффект баротерапии в отношении антропометрических показателей выявлен через 3 мес. от начала лечения: ИМТ снизился на 6% – с $31,5 \pm 1,7$ до $29,7 \pm 1,2$ кг/м² ($p < 0,05$), ОТ на 5% – с $99,3 \pm 6,73$ до $94,6 \pm 5,97$ см), ОБ на 4,8% – со $115,6 \pm 10,2$ до $110,3 \pm 10,1$ см ($p < 0,05$).

При исследовании углеводного обмена выявлены исходно повышенные значения гликемии натощак, уровня ИРИ и, соответственно, ИР (таблица 1). В результате гипокситерапии произошло снижение уровня глюкозы натощак на 21,3% к концу курса гипобаротерапии – с $6,32 \pm 0,97$ до $5,21 \pm 0,89$ ммоль/л ($p < 0,001$) и на 18,9% спустя 3 мес. от начала лечения. Отмечено достоверное снижение базального уровня иммунореактивного инсулина через 1 мес. на 20,2% – с $20,2 \pm 3,23$ до $16,8 \pm 2,98$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$), через 3 мес. на 32,7%. Индекс ИР (исходно $5,67 \pm 1,32$) снизился на 45,8% и 57% через 1 и 3 мес., соответственно ($p < 0,001$).

При изучении показателей липидного спектра крови у женщин с МС в ранней постменопаузе под воздействием гипобарической гипоксии выявлено снижение атерогенных свойств крови с максимальным эффектом спустя 2 мес. после завершения курса гипокситерапии (таблица 1). Исходно повышенный ОХС достоверно снизился на 14,7% – с $6,33 \pm 0,23$ до $5,4 \pm 0,29$ ммоль/л к концу курса гипобаротерапии, на 19,5% через 3 мес. от начала лечения ($p < 0,001$). Через 3 мес. уровни ХС ЛНП

Таблица 1

Динамика показателей липидного и углеводного обменов под воздействием гипобарической гипоксии у женщин с МС в ранней постменопаузе (n=56)

Показатель	Исходно (M±m)	Через 1 мес. (M±m)	Через 3 мес. (M±m)
ХС, ммоль/л	6,33±0,23	5,4±0,29*	5,1±0,32**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21±0,04	1,29±0,06	1,35±0,03*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,36±0,23	3,92±0,26*	3,47±0,27**
ТГ, ммоль/л	1,98±0,08	1,87±0,11	1,83±0,09*
ИА	4,2±0,21	3,2±0,24**	2,8±0,21**
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,32±0,97	5,21±0,89**	5,32±0,83**
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	20,2±3,23	16,8±2,98**	15,3±3,12**
Индекс ИР НОМА-R	5,67±1,32	3,89±1,26**	3,61±1,29**

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

Таблица 2

Динамика некоторых показателей систолической функции ЛЖ под воздействием гипобарической гипоксии у женщин (n=56) с МС в ранней постменопаузе (M±m)

Параметры	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ЧСС (уд/мин)	78,3±5,25	69,9±6,9	66,9±5,9
Толщина МЖП (см)	1,18±0,04	1,18±0,03	1,15±0,03
Толщина ЗС ЛЖ(см)	1,06±0,03	1,06±0,07	1,05±0,06
КСР (см)	2,9±0,05	2,7±0,06*	2,6±0,04*
КДР (см)	4,5±0,05	4,3±0,06*	4,1±0,03*
КСО (мл)	32,8±0,5	31,05±0,7*	30,05±0,7*
КДО (мл)	98,03±2,6	86,17±2,3*	84,17±2,5*
УО (мл)	58,2±2,6	69,4±2,3*	73,4±2,7*
МО (л\мин)	3,6±0,18	4,7±0,16*	4,9±0,19*
ФВ (%)	64,7±3,3	70,1±2,9 *	74,1±1,9*
%ΔS (%)	32,02±1,1	37,6±1,06 *	37,9±0,95*
ММ ЛЖ (гр)	184,9±9,4	181,1±13,4	182,3±10,4

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными; ЧСС – частота сердечных сокращений.

(исходно 4,36±0,23 ммоль/л) и ТГ (исходно 1,98±0,08 ммоль/л) снизились на 20,5% и 7,6%, соответственно, а показатели ХС ЛВП (до лечения 1,21±0,04 ммоль/л) повысились на 11,5% от исходного. ИА (исходно 4,2±0,21) уменьшился через 1 мес. на 24%, через 3 мес. на 33,4%.

При оценке отдаленных результатов исследования АД, углеводного и липидного обменов у пациенток с постменопаузальным МС, через 6 мес. после завершения курса гипобарической гипокситерапии отмечен незначительный регресс полученных результатов, но они оставались значительно лучше исходных. Таким образом, эффект гипобарического воздействия на показатели АД, углеводный и липидный обмены сохраняется в течение полугода, спустя данный период происходит его ослабление.

При анализе исходных ЭхоКГ данных у 33 (58,9%) пациенток обращали на себя внимание сниженные в отличие от возрастных норм значения таких гемодинамических показателей, как УО и МО сердца, ФВ и %ΔS (таблица 2). У 21 (37,5%) пациентки выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ, проявившиеся уменьшением Е и соотношения Е/А, а также увеличением ДТ ЛЖ. Таким образом, выявлено ухудшение активного расслабления

и растяжения миокарда ЛЖ, свидетельствующее о формировании первого типа (гипертрофического) диастолической дисфункции (таблица 3). После завершения курса гипобарической гипокситерапии у пациенток с МС в ранней постменопаузе достоверно уменьшились КДР и КСР на 4,4% и 6,9%, а КДО и КСО ЛЖ уменьшились на 12,1% и 5,4%, соответственно. В результате гипокситерапии отмечен рост ФВ на 11,4% и %ΔS на 17,4%. Наряду с увеличением УО на 19,2% выявлено увеличение и исходно сниженного МО на 30,5%. При контроле через 3 мес. отмечена дальнейшая положительная динамика этих параметров, свидетельствующая об улучшении сократительной функции миокарда ЛЖ под воздействием гипобарической гипокситерапии как непосредственно после курса, так и спустя 2 мес. после его завершения (таблица 2).

При ДЭхоКГ сразу после завершения курса гипокситерапии была выявлена тенденция к нормализации параметров ДФ ЛЖ, но изменения были статистически недостоверны (таблица 3). Выраженный эффект гипобарического воздействия проявился через 3 мес. от начала курса лечения в барокамере, что привело к достоверному улучшению параметров, характеризующих ДФ ЛЖ:

Таблица 3

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ под воздействием гипобарической гипоксии у женщин (n=56) с МС в ранней постменопаузе по результатам ДЭхоКГ

Доплер-ЭхоКГ показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
пик E, м/с	0,89±0,11	0,95±0,09	1,14±0,12*
пик A, м/с	0,99±0,09	0,92±0,07	0,83 ±0,11*
Соотношение E/A	0,9 ±0,17	1,03±0,19	1,37 ±0,13*
IVRT, мс	110 ±14	106±13	96±16*
DT, мс	307±65	297±51	254±44*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными.

увеличению скорости трансмитрального кровотока в начале диастолы и соотношения E/A, достоверному уменьшению IVRT и DT диастолического наполнения. Таким образом, курс гипобарической гипокситерапии привел к снижению гемодинамической нагрузки и улучшению систолической функции (СФ) и ДФ ЛЖ.

Обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что курс гипобарической гипокситерапии приводит к выраженной коррекции нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, что подтверждается значимым снижением ММИ на 53,5% с максимальным эффектом спустя 3 мес. от начала курса лечения в барокамере. Антигипертензивный эффект гипобарической гипокситерапии был подтвержден уже через нед проведенных сеансов, когда было отмечено снижение САД на 5,2 мм рт.ст., а ДАД на 6,1 мм рт.ст., после завершения курса гипокситерапии по данным СМ АД среднесуточное САД стало ниже на 13,4%, а среднесуточное ДАД на 7,3% (p<0,05). Максимальный эффект баротерапии в отношении антропометрических показателей выявлен через 3 мес. от начала лечения, и проявился снижением веса и, соответственно, ИМТ на 6%, ОТ на 5%, ОБ на 4,8%, что привело к уменьшению выраженности АО у пациенток с постменопаузальным МС. Был получен положительный эффект гипобарической гипокситерапии в коррекции нарушений углеводного обмена у пациенток в ранней постменопаузе: было отмечено снижение исходно повышенного уровня гликемии и ИРИ натощак и уменьшение ИР на 45,8% и 57% через 1 и 3 мес., соответственно, от начала курса гипокситерапии, что свидетельствует об уменьшении выраженности ИР в результате снижения МТ и повышения чувствительности периферических тканей к инсулину при гипобарической стимуляции. Гиполипидемический эффект гипобаротерапии, ранее представленный в проведенных исследованиях [3-6], проявился снижением исходно повышенного уровня ОХС на 14,7% через 1 мес. и на 19,5% через 3 мес. от начала лечения, и уменьшением ИА (исходно 4,2±0,21) через 1 мес. на 24%, а через 3 мес. на 33,4%. Эффект гипобарического

воздействия на показатели АД, углеводный и липидный обмены сохранялся в течение полугода, спустя данный период происходило его ослабление.

Положительная динамика ЭхоКГ показателей, выявленная в результате исследования, может быть объяснима следствием антигипертензивного эффекта гипобаротерапии, улучшением расслабления миокарда за счет снижения жесткости миокарда в результате оптимизации метаболических процессов. Антигипертензивный эффект гипокситерапии, полученный при проведении данного и ряда других исследований [3-7], обусловлен дилатацией сосудов и уменьшением периферического сосудистого сопротивления в результате адаптивной перестройки барорецепторов сонных артерий, усиления депрессорной и вазомоторной функций барорефлекса, изменением содержания в крови биологически активных веществ, влияющих на величину АД, увеличением в крови во время гипоксических сеансов концентрации метаболитов, оказывающих непосредственное влияние на стенку артериальных сосудов, т.е. усиливающих метаболическую регуляцию сосудистого тонуса, повышением эластичности стенки сосудов вследствие увеличения возможности гладкомышечных и эпителиальных клеток. В результате гипокситерапии отмечается улучшение структуры и функции кардиомиоцитов, сопровождающееся повышением их энергетического потенциала и возможностей «противостоять» ишемии, происходит восстановление нарушенного вегетативного баланса в результате снижения активности симпатического отдела. Большинство из указанных механизмов не только обеспечивают антигипертензивное действие, но и способствуют улучшению коронарного кровотока и ДФ сердца [3,12].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что применение немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии у женщин с МС в ранней постменопаузе приводит к улучшению параметров углеводного и липидного обменов, снижению МТ, оказывает антигипертензивный эффект, улучшает СФ и ДФ сердца, что в итоге ограничивает развитие сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе.

Литература

1. Medicina of klimakteric. Edited by V.P. Smetnik. Yaroslavl: OOO «Izdateľ'stvo Litera», 2009. 848 p. Russian (Медицина климактерия. Под редакцией В.П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера» 2009; 848 с).
2. Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, et al. Keeping of women with cardiovascular risk in the peri- and postmenopausae: consensus Russian cardiologists and gynecologists. Consilium medicum 2008; 10 (6): 5-18. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус Российских кардиологов и гинекологов. Cons med 2008; 10(6): 5-18).
3. Goranchuk VV, Sapova NI, Ivanov AO. Hypoxitherapy. St. Petersburg 2003; 536 p. Russian (Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб 2003; 536 с).
4. Meerson FZ, Tverdohlib VP, Bоеv VM. Adaptation to periodic hypoxia in the treatment and prevention. Nauka 1989; 12-26. Russian (Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука 1989; 12-26).
5. Meerson FZ. Adaptation to periodic hypoxia. Hypoxia Medical J. 1993; 3: 2-7. Russian (Меерсон Ф.З. Адаптация к периодической гипоксии. Hypoxia Medical J 1993; 3: 2-7).
6. Aleshin IA, Tinkov AN, Kotz YI, et al. Experience in the treatment of patients with cardiovascular disease by adaptation to periodic hypoxia in chamber. Therapeutic Archives 1997; 69 (1): 54-8. Russian (Алешин И.А., Тиньков А.Н., Коц Я.И. и др. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии. Тер архив 1997; 69(1): 54-8).
7. Strelkov RB. Prospects of intermittent normobaric hypoxic method in clinical practice. Kurortnye vedomosti 2006; 5: 50-1. Russian (Стрелков Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике. Курорт вед 2006; 5: 50-1).
8. Bailey DM, Davies B, Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. Med Sci Sports Exerc 2000; 32 (6): 1058-66.
9. Zvenigorodskaja LA, Miwenkova TV, Glazachev OS, et al. Interval normobaric hypoxic-hyperoxic training in the treatment of patients with metabolic syndrome. Russian scientific and educational forum "Preventive Cardiology 2010." Moscow 2010; 55. Russian (Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В., Глазачев О.С. и др. Интервальная нормобарическая гипоксически-гипероксическая тренировка в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010». Москва 2010; 55).
10. Fedorova OV, Tsvetkova AM, Tkachuk EN. The role of interval hypoxic training in the treatment of obesity. Hyp Med J 2003; 11 (4): 58-62. Russian (Федорова О.В., Цветкова А.М., Ткачук Е.Н. Роль интервальной гипоксической тренировки в лечении ожирения. Hyp Med J 2003; 11 (4): 58-62).
11. Guide to Gynecological Endocrinology. Edited by E.M. Vihlyayeva. Moscow: OOO "MIA" 1998; 768 p. Russian (Руководство по эндокринной гинекологии. Под редакцией Е.М. Вихляевой. М.: ООО «МИА» 1998; 768 с).
12. Drugova KS, Chekina NM. Interval hypoxic training improves diastolic function of the left ventricle in patients with cardiovascular disease. Hypoxia Medical J 1997; 5 (4): 25-7. Russian (Другова К.С., Чекина Н.М. Интервальная гипоксическая тренировка улучшает диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Hypoxia Medical J 1997; 5 (4): 25-7).

Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы

Хелия Т. Г.^{1*}, Марцевич С. Ю.^{1,2}, Селиванова Г. Б.³, Лукина Ю. В.¹, Дроздова Л. Ю.¹, Воронина В. П.¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Оценить знания врачей первичного звена здравоохранения: как назначать лекарственные препараты (ЛП) при длительной терапии ССЗ, контролировать их эффективность и безопасность, а также умение выбирать оптимальный ЛП в конкретной клинической ситуации.

Материал и методы. В 2010г в ряде ведомственных и городских поликлиник г. Москвы был проведен добровольный опрос врачей терапевтических специальностей. В опросе принял участие 281 врач. Отклик составил 70 % от запланированного.

Результаты. 30% врачей правильно выбрали селективный β -адреноблокатор (β -АБ) из предложенного списка. Типичные побочные эффекты (ПЭ) статинов знают 33 % врачей, β -АБ – 66,4 %, антагонистов кальция – 38 %. 22,6 % врачей рекомендовали бы беременным женщинам препараты класса ингибиторов АПФ и АРА II (каптоприл или лозартан). При выборе главного препятствия в назначении современной комплексной медикаментозной

терапии 66 % считают нежелание пациентов одновременно принимать большое количество лекарственных препаратов и боязнь неблагоприятных ПЭ.

Заключение. Специализированные опросники, примененные в интерактивном режиме голосования, и балльная система расчета позволили оперативно выявить недостаточные знания врачей в определении ПЭ ЛП и системе их регистрации. Неудовлетворительные знания врачами клинических рекомендаций не позволяют принять правильное решение в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: опрос врачей, специализированные опросники, клинические рекомендации, эффективность и безопасность лекарственной терапии.

Поступила 29/06-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 61-66

Knowledge of modern principles of rational cardiovascular therapy in Moscow primary care physicians: survey-based assessment

Kheliya T. G.^{1*}, Martsevich S. Yu.^{1,2}, Selivanova G. B.³, Lukina Yu. V.¹, Drozdova L. Yu.¹, Voronina V. P.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; ³N. I. Pirogov Russian National Research University. Moscow, Russia

Aim. To assess the knowledge of primary care physicians on the choice of medications for the long-term treatment of cardiovascular disease (CVD); on the control of pharmacological therapy effectiveness and safety; and on the selection of optimal medications for specific clinical situations.

Material and methods. In 2010, a voluntary survey of Moscow physicians working at specialised and municipal out-patient clinics was conducted. The number of participants was 281 (response rate 70%).

Results. Thirty percent of the physicians correctly identified a selective β -adrenoblocker (β -AB) from the list of various medications. Typical adverse effects of statins, β -ABs, and calcium antagonists were known to 33%, 66,4%, and 38%, respectively. Every fifth respondent (22,6%) would recommend ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (captopril or losartan) to pregnant women. Sixty six percent of the

participants identified the patients' unwillingness to simultaneously take many medications and the fear of adverse effects (AE) as the major barriers to prescribing modern complex pharmacological therapy.

Conclusion. Specialised questionnaires, used for interactive voting, and point-based assessment system provided an opportunity to identify the inadequate physicians' knowledge of pharmacological therapy-related AE and of the AE registration system. Poor knowledge of clinical recommendations affects the physicians' ability to make correct decisions in specific clinical situations.

Key words: survey of physicians, specialised questionnaires, clinical recommendations, effectiveness and safety of pharmacological therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 61-66

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: tkheliya@gnicpm.ru

[Хелия Т. Г.¹ (*контактное лицо) – аспирант отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю. – руководитель отдела профилактической фармакотерапии, профессор кафедры доказательной медицины, Селиванова Г. Б.³ – профессор кафедры общей терапии ФУВ, Лукина Ю. В.¹ – с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Дроздова Л. Ю.¹ – н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Воронина В. П.¹ – с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии].

Распространенность, моральный и материальный ущерб, наносимый обществу, делают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) одной из главных медико-социальных проблем человечества. ССЗ уже на протяжении многих лет занимают первое место в структуре смертности населения трудоспособного возраста в России и других индустриально развитых странах [1-3]. Несмотря на это, борьба с ССЗ является вполне реальной. Важное значение в этом процессе занимают коррекция факторов риска (ФР), а также рациональное применение лекарственных препаратов (ЛП) в соответствии с клиническими рекомендациями (КР). Ряд исследований, проведенных в России [4-12] и за рубежом [13-15] продемонстрировали, что далеко не всегда КР соблюдаются в реальной клинической практике. Таким образом, знание врачами современных КР, умение выбирать ЛП с доказанным действием, контролировать его эффективность и безопасность в соответствии с КР являются актуальной и социально значимой проблемой.

Цель исследования – оценить знания врачей первичного звена здравоохранения при назначении ЛП для длительной терапии ССЗ: контроля их эффективности и безопасности, а также умение выбирать оптимальный ЛП в конкретной клинической ситуации.

Материал и методы

В рамках образовательной программы ВНОК в 2010г в Москве были отобраны 18 поликлиник, 8 из которых – ведомственные и 10 – городские. От руководства (главных врачей и/или заместителей главного врача по лечебной работе) и клинических врачей терапевтических специальностей было получено согласие на проведение исследования на базе поликлиник. После получения согласия, врачам, занимающимся клинической практикой на момент исследования, было предложено принять участие в опросе.

На начальном этапе по штатному расписанию определяли число работающих врачей терапевтических специальностей в соответствующих поликлиниках. Затем, в рамках цикла тематического усовершенствования, одновременно в аудитории врачей каждой поликлиники (n=15-35) проводили опрос с помощью системы интерактивного голосования Turning Technologies и программного обеспечения Turning Technologies 2008 в режиме тестирования. Каждому участнику выдавали индивидуальный пульт, на экран выводили вопросы с вариантами ответов. После проведения предварительного инструктажа, предлагали выбрать один из нескольких предложенных вариантов ответа на вопрос в зависимости от теоретических представлений или личного опыта по проблемам кардиологии. На предложенный в анкете вопрос отводилось 1-2 мин. За опросом следовала лекция на соответствующую тему, по окончании которой выдавалось свидетельство государственного образца.

Характеристика разработанных опросников. Каждый опросник включал 3 раздела:

- Характеристику трудовой деятельности (стаж работы, специализация);

- Ознакомительные вопросы по поводу мнения врачей о доступности ЛП, основных проблем в лечении пациентов с ССЗ;
- Специализированные вопросы по следующим тематическим разделам:
 - общие проблемы клинической фармакологии;
 - основные положения клинических рекомендаций по выбору лекарственной терапии в кардиологии, оценке ее эффективности и безопасности, принципам регистрации неблагоприятных побочных реакций (НПР) ЛП;
 - определение сердечно-сосудистого риска (ССР) и назначение ЛП в соответствии с ССР;
 - решение клинических проблем на примере конкретных клинических ситуаций.

Основными документами, согласно которым формировались вопросы и оценивалась правильность ответов, были соответствующие разделы клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК), клинических рекомендаций ВНОК, нормативные документы Минздравсоцразвития России (приказ №223 от 28.05.2003г, №734 от 30 октября 2006г) [16-18].

При статистической обработке полученных результатов использовалась программа SPSS Statistics 17 (Statistical Package for the Social Sciences).

Результаты

Всего, согласно штатному расписанию, в поликлиниках работал 401 врач, в опросе принял участие – 281: 59% терапевтов, 12% кардиологов, 29% врачей других специальностей (неврологов, офтальмологов, эндокринологов). Отклик составил 70% от запланированного. Подавляющее большинство участников были врачи со стажем работы >15 лет (65,1%). Стаж работы <5 лет имели 11,4% врачей, 5-10 лет – 4,6%, 10-15 лет – 18,9%.

При ответе на вопрос: «Почему, с Вашей точки зрения, большинство пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не получают современной комплексной медикаментозной терапии?», мнения врачей разделились: 66% главным препятствием считают нежелание пациентов одновременно принимать большое количество ЛП и боязнь НПР, 14,8% врачей не ответили на поставленный вопрос, 7% – высокую стоимость ЛП. Для 7,4% врачей сложно назначение такой терапии в реальной клинической практике, 4% думают, что реваскуляризация решит все проблемы, 0,8% врачей не верят в эффективность неинвазивного вмешательства (таблица 1).

Врачам, участвовавшим в опросе, было предложено выбрать из списка ЛП кардиоселективный β-адреноблокатор (β-АБ): 29% выбрали метопролол, 23% – карведилол, 14% – соталол, 3% – пропранолол, 14% врачей считают, что все перечисленные β-АБ являются кардиоселективными, 14% не ответили на поставленный вопрос, 3% решили, что правильный ответ в предложенном списке отсутствует.

Таблица 1

Результаты изучения мнения врачей о причинах неадекватной терапии пациентов с ИБС

Вопрос: «Почему, с Вашей точки зрения, большинство пациентов с ИБС не получают современной комплексной медикаментозной терапии, основанной на доказательной медицине?»

Варианты ответов	Частота распространения, %
высокая стоимость препаратов	7
пациенты боятся ПЭ ЛП	21
пациенты не склонны принимать большое количество ЛП	45
врачи думают, что реваскуляризация решит все проблемы эффективнее и безопаснее	4
врачи не верят в ее эффективность	0,8
ее сложно назначать в реальной клинической практике	7,4
не ответили	14,8

Таблица 2

Результаты опроса врачей о тактике поведения при выявлении НПР

Вопрос: «При возникновении у пациента НПР на ЛП необходимо»

Варианты ответов	Частота распространения, %
сделать соответствующую запись в амбулаторной карте	63,1
самостоятельно направить извещение в региональный центр по регистрации и учету НПР (правильный ответ)	19,8
не ответили	8,7
поставить в известность главного врача лечебного учреждения	7,2
поставить в известность руководство аптеки, в которой был приобретен ЛП	1,2

Таблица 3

Определение суммарного ССР (по ответам врачей)

Вопрос: «Какие компоненты, по Вашему мнению, влияют на суммарный ССР?»

Варианты ответов	Частота распространения, %
гиперхолестеринемия, курение, возраст, АГ (правильный ответ)	75,2
не ответили	7,4
нет правильного ответа	6
злоупотребление алкоголем, курение, социальные факторы	4,7
АГ, психоэмоциональные факторы, возраст	4
все ответы верные	2,7

При выборе оригинального препарата симва-статина из нескольких предложенных вариантов на Зокор указали 63,6%, 11,5% выбрали Симгал, 8,5% – Липримар, 3,0% – Вазилип, 1,8% – Тулип, 11,6% не ответили на поставленный вопрос.

На вопрос: «Приходилось ли Вам документировать НПР ЛП?» 58% врачей ответили утвердительно, 30% ответили отрицательно, 5% вовсе не встречали НПР, 7% не ответили на поставленный вопрос. В ситуации возникновения у пациента НПР ЛП, правильно бы поступили только 19,8% врачей, самостоятельно направив извещение в региональный центр по регистрации и учету НПР (таблица 2).

Всем врачам был задан вопрос о наиболее типичных побочных эффектах (ПЭ) статинов, β -АБ, антагонистов кальция (АК). Выяснилось, что типичный ПЭ статинов знают 33% специалистов, β -АБ – 66,4%, АК – 38% (рисунок 1).

75,2% врачей правильно определили основные составляющие ССР (таблица 3). Однако, при решении конкретной клинической ситуации: мужчина,

60 лет, курит 15 сигарет в сут., артериальное давление (АД)=145/80 мм рт.ст., общий холестерин (ОХС)=5,0 ммоль/л, абдоминальное ожирение (АО), опрос выявил серьезные дефекты в умении врачей оценивать суммарный ССР: только 55,7% опрошенных врачей справились с заданием (рисунок 2).

При решении клинической задачи только 43,6% врачей у пациента с высоким ССР: (мужчина, 55 лет, АД=160/90 мм рт.ст., ОХС=5,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛНП)=3,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ)=2,2 ммоль/л, с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2), в стадии компенсации (без признаков ИБС) считают необходимым начинать лечение с гипополипидемической терапии. 54,9% врачей первоначально предпочли посоветовать пациенту изменить образ жизни, тогда как в соответствии с КР в данной ситуации назначение гипополипидемической терапии является обязательным (таблица 4).

По данным опроса врачей выявлены некоторые особенности выбора ЛП для лечения артериальной

Таблица 4

Результаты ответов врачей в выборе тактики ведения пациента с высоким ССР

Вопрос: «С чего, по Вашему мнению, первоначально следует начать в следующей клинической ситуации: мужчина, 55 лет, АД=160/90 мм рт.ст., ОХС= 5,5ммоль/л, ЛНП=3,5 ммоль/л, ТГ=2,2 ммоль/л, с сопутствующим СД-2, стадия компенсации (нет признаков ИБС)»

Варианты ответов	Частота распространения, %
сразу начать с гиполипидемической терапии (правильный ответ)	43,6
изменение образа жизни в течение 6 мес., при неэффективности решить вопрос о гиполипидемической терапии	38,7
изменение образа жизни в течение 12 мес., при неэффективности решить вопрос о гиполипидемической терапии	8,1
изменение образа жизни	8,1
не ответили	1,5

Таблица 5

Выбор тактики стартовой терапии АГ у пациента с высоким ССР

Вопрос: «С чего, по Вашему мнению, следует начать лечение в следующей клинической ситуации: мужчина 60 лет, курит, при многократном измерении АД=160/90 мм рт.ст., ОХС=6,0 ммол/л»

Показатели	Частота распространения, %
два препарата в половинной дозировке (правильный ответ)	31,8
один препарат	29,5
два препарата в полной дозировке (правильный ответ)	28
не ответили	10,7

гипертензии (АГ) у беременных. Результаты представлены на рисунке 3.

В реальной клинической ситуации: курящий мужчина, 60 лет, с АД =160/90 мм рт.ст. и ОХС=6,0 ммоль/л, преобладающее большинство опрошенных врачей (60%) начинают антигипертензивную терапию (АГТ) с комбинированной АГТ двумя препаратами (таблица 5). Это вполне согласуется с современными рекомендациями по лечению АГ.

Обсуждение

Впервые в исследовании были получены данные по оценке врачами параметров эффективности и безопасности при выборе ЛП. Значительной доле врачей (58%) приходилось документировать НПР ЛП. Однако правильно оценить НПР на β-АБ, АК, статины смогли только 66%, 38%, 33% участников

опроса, соответственно. Правильно бы решили данную проблему только 19,8% врачей, самостоятельно направив извещение в региональный центр по регистрации и учету НПР.

Выявлено, что врачи недостаточно знают основы клинической фармакологии: только 30% врачей правильно выбрали селективный β-АБ из предложенного списка. При определении оригинального препарата только 64% врачей смогли указать на оригинальный симвастатин – Зокор. Таким образом, по сравнению с ответами в более раннем исследовании [10], прослеживается положительная динамика: по результатам исследования Марцевича С. Ю. и др. только 31% врачей Москвы смогли правильно определить препарат оригинального метопролола сукцината – Беталок.

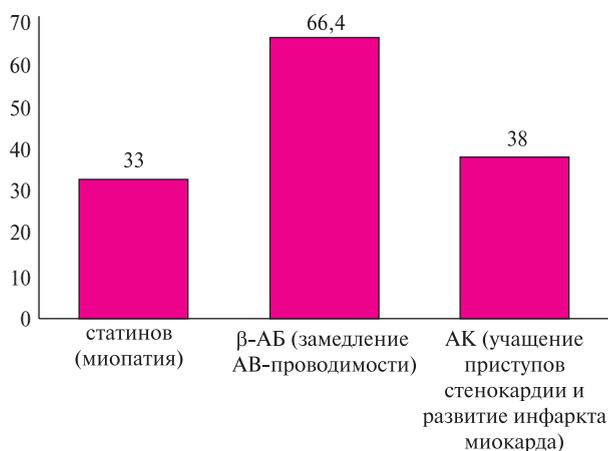


Рис. 1 Доля правильных ответов врачей при опросе о типичных НПР ЛП основных классов.

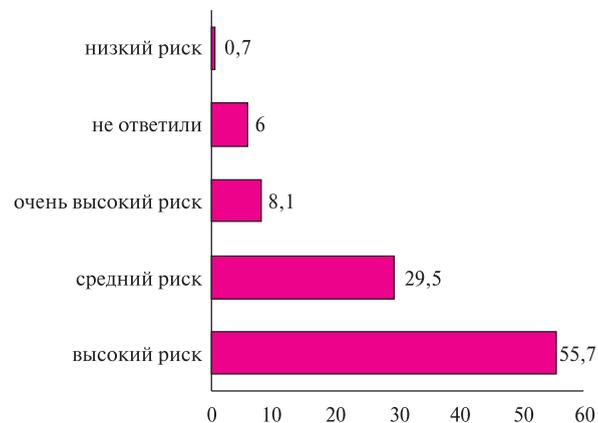


Рис. 2 Оценка ССР на примере клинической ситуации. Клиническая ситуация: мужчина, 60 лет, курит 15 сигарет в сут., АД=145/80 мм рт.ст., ОХС=5,0 ммоль/л, АО. Оцените его ССР.



Рис. 3 Результаты ответов на вопрос о выборе АГП беременной женщине. Клиническая ситуация: какой АГП Вы сочли бы возможным назначить в данной ситуации: женщина, 30 лет, на сроке беременности 20 нед., АД 170/100 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС)=70 уд/мин.

75,2% врачей смогли указать критерии, влияющие на ССР, и только 55,7% врачей умеют их применять в клинической практике для индивидуальной оценки ССР у пациентов. Наибольшую информированность врачи продемонстрировали при выборе компонентов, составляющих суммарный ССР, однако в конкретной клинической ситуации большинство врачей не смогли правильно оценить ССР.

Значительная часть врачей не знает абсолютных противопоказаний к назначению ЛП: 22,6% участников опроса рекомендовали бы беременным женщинам препараты класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина (каптоприл или лозартан), тогда как в Российском многоцентровом исследовании ДИАЛОГ-II (Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России) [11], проведенном ранее, процент врачей, ответивших неверно, был значительно ниже (7,4%).

Литература

- Demographic Yearbook of Russia 2010. Statistical Yearbook. Rosstat 2010; 525 p. Russian (Демографический ежегодник России 2010: Стат. сб./Росстат. М., 2010; 525 с).
- Oganov RG, Maslennikova GY, Koltunov IE, et al. The necessary conditions for the prevention of cardiovascular and other noncommunicable diseases in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 6: 4-9. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е. и др. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 6: 4-9).
- Oganov RG, Maslennikova GY. Demography and cardiovascular diseases in Russia: ways for the problems solution. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 8:7-14. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 8: 7-14).
- Belenkov YN, Mareev VY. How we treat patients with cardiovascular disease in real clinical practice. Therapeutic Archive 2003; 75(8): 5-12. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Терапевтический архив 2003; 75(8): 5-12).
- Kobalava JD, Kotovskaya YV, Sklizkova LA, et al. The concepts of arterial hypertension in the elderly and real clinical practice in Russia (the results of Phase I of the Russian scientific-practical program ARGUS). Cardiology 2001; 41(11): 14-9. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001; 41(11): 14-9).
- Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, et al. The results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III. Systemic Hypertension 2010; 2: 33-9. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Системные гипертонии 2010; 2: 33-9).
- Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIF (regular treatment and prevention) is the key to improving the situation of cardiovascular diseases in Russia: results of Russian multicenter study. Part III Cardiology 2008;

Частота назначения комбинированной АГТ при лечении пациента с высоким ССР была аналогична результатам других исследований и составила 44%–68% [6, 19, 20].

Особенностью проведенного исследования была специально разработанная балльная система расчета полученных результатов, которая применялась для объективной оценки уровня выполненной работы каждого участника опроса. При анализе правильный ответ по вопросам общего типа оценивался в 1 балл, а вопрос, требующий принятия решения в клинической ситуации, – в 2 балла. Предварительный балл получался путем прямого суммирования числа правильных ответов, который в последующем переводили в балльный эквивалент в программе SPSS Statistics 17. Процент врачей, ответивших правильно на вопросы соответствующих разделов, составил: 62,3% (n=175) – по разделу «общие принципы фармакологии», 51,4% (n=144) – по разделу «эффективность и безопасность лекарственной терапии», оценка ССР – 85,1% (n=239). Правильное решение в конкретной клинической ситуации приняли бы 35,2% (n=99).

66% участников опроса главным препятствием в назначении современной комплексной медикаментозной терапии считают нежелание пациентов принимать одновременно большое количество ЛП и боязнь ПЭ.

Заключение

Специализированные опросники, примененные в интерактивном режиме голосования, и балльная система расчета позволили оперативно выявить недостаточные знания врачей в определении НПР ЛП и системе их регистрации. Неудовлетворительные знания врачами КР не позволяют принять правильное решение в конкретных клинических ситуациях.

- 48(4): 46-53. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И проФилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология 2008; 48(4): 46-53).
8. Yavelov IS, Gratsiansky NA. Russian Register of acute coronary syndromes: treatment and outcomes of acute coronary syndrome without segment elevation ST in the hospital. *Cardiology* 2003; 12: 23-36. Russian (Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов ST. Кардиология 2003; 12: 23-36).
 9. Yavelov IS, Gratsiansky NA. Russian Register of acute coronary syndromes: treatment and outcomes of acute coronary syndrome with ST elevation ST in the hospital. *Cardiology* 2004; 4: 4-13. Russian (Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. Кардиология 2004; 4: 4-13).
 10. Martsevich SY, Oganisyan NS, Dmitrieva AV, et al. The state of diagnosis and treatment of arterial hypertension according to a survey of physicians in Volgograd and the Volgograd region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005; 2: 32-6. Russian (Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева А.В. и др. Состояние диагностики и лечения артериальной гипертензии по данным опроса врачей Волгограда и Волгоградской области. РФК 2005; 2: 32-6).
 11. Oganov RG, Tkacheva ON. The therapeutic and diagnostic tactics for pregnant women with arterial hypertension in Russia: the medical tactics (the result of a multicenter epidemiological study "DIALOG II"). *Obstetrics and Gynecology* 2010; 6: 30-6. Russian (Оганов Р.Г., Ткачева О.Н. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России: лечебная тактика (результат многоцентрового эпидемиологического исследования «ДИАЛОГ II»). Акушерство и гинекология 2010; 6: 30-6).
 12. Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the researchers). Clinical characteristics and common approaches to the treatment of patients with stable angina pectoris in real practice. The Russian research "PERSPECTIVE" (Part I). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 6: 47-56. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 6: 47-56).
 13. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practice* 2005; 22(1): 43-50.
 14. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; (357): 995-1001.
 15. 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 Prevent and Rehabil* 2009; 6(2):121-37.
 16. National clinical guidelines. Edited by Oganov R.G. 2nd edition. М "Silitseya-Polygraph" 2009; 528 p. Russian (Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г.Оганова. 2-е издание. Москва, Изд-во «Силицея-Полиграф» 2009; 528 с).
 17. European Society of Cardiology (ESC). ESC Compendium of Abridged Guidelines 2008. «Lippincott Williams & Wilkins». 2008: 374p.
 18. <http://www.minzdravsoc.ru/ministry/web-site/about>
 19. Zakharevich OA, Leonova MV. Pharmacoepidemiological study of doctor's adherence to the appointment of antihypertensive drugs. *Good Clinical Practice* 2001; 1:61-64. Russian (Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств. Качественная клиническая практика 2001; 1:61-64).
 20. Petrov VI, Nedogoda SV, Lopatin YM, et al. Pharmacoepidemiology of antihypertensive drugs in the Volgograd region. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2002; 1: 62-5. Russian (Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. и др. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области. Клиническая фармакология и терапия 2002; 1: 62-5).

Роль ангиопротекции в лечении артериальной гипертензии: фокус на олмесартан

Небиеридзе Д. В.*, Сафарян А. С., Иванишина Т. В., Винницкая Н. Л.
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

В статье отражено значение органопротекции при лечении артериальной гипертензии. Представлен обзор международных исследований, касающихся эффективности современного представителя блокаторов рецепторов ангиотензина II – олмесартана.

Результаты этих исследований свидетельствуют не только о выраженном антигипертензивном эффекте олмесартана, но и о его вазопротекторных свойствах: уменьшает сосудистое воспаление, вызывает регресс гипертрофированной сосудистой стенки, сокращает объем атеросклеротической бляшки. В России сравнительно недавно появился препарат Кардосал®. Благодаря солидной дока-

зательной базе, как в плане антигипертензивного эффекта, так и в плане ангиопротекции у этого препарата хорошие перспективы применения для лечения различных категорий пациентов. При этом можно рассчитывать не только на адекватный контроль артериального давления, но и на эффективное снижение риска осложнений.

Ключевые слова: олмесартан, дисфункция эндотелия, ангиопротекция, микроальбуминурия, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Поступила 10/09-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 67-70

Angioprotection role in arterial hypertension treatment: focus on olmesartan

Nebieridze D. V.*, Safaryan A. S., Ivanishina T. V., Vinnitskaya N. L.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper discusses the role of organoprotection in arterial hypertension treatment. The results of international studies on effectiveness of olmesartan, a modern angiotensin II receptor antagonist, are presented. The available evidence confirms not only a strong antihypertensive effect of olmesartan, but also its vasoprotective characteristics. Olmesartan reduces vascular inflammation, facilitates the regression of vascular wall hypertrophy, and reduces the volume of atherosclerotic plaque. In Russia, the medication Cardosal® has become available relatively recently. Due to the extensive evidence

base confirming its antihypertensive and vasoprotective effects, this medication appears promising for various clinical groups of Russian hypertensives. Not only adequate blood pressure control, but also effective reduction in the risk of cardiovascular complications could be expected.

Key words: olmesartan, endothelial dysfunction, angioprotection, microalbuminuria, angiotensin II receptor antagonists.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 67-70

Основной целью лечения больных артериальной гипертензией (АГ) является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР): курение, дислипидемия (ДЛП), гипергликемия, ожирение (Ож), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и т.д. [1]. При этой тактике очень важное значение имеет органопротекция, тем более что при АГ довольно часто встречаются различные ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), доклинический атеросклероз магистральных сосудов, микроальбуминурия (МАУ). В настоящем обзоре остановимся на актуальности ангиопротекции или антиатеросклеротических эффектах препаратов.

В развитии атеросклероза и патогенезе сосудистой патологии участвует целый ряд механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция (ЭД), воспаление и структурные изменения сосудов [2, 3]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым компонентом в развитии сосудистой дисфункции [4, 5]. Ангиотензин II (АТ II), основной активатор РАС, играет ведущую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, оказывая провоспалительное и проатерогенное действия за счет взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами I типа (АТ₁) [6, 7]. Поэтому антигипертензивные препараты (АГП), блокирующие АТ₁ рецепторы способны предотвращать прогрессирование атеросклероза и вызывать его обратное развитие. Это обуславливает дополнительное, не зависящее от антигипертензивного эффекта, вазопротекторный эффект и снижение риска сердечно-сосудистых событий (ССС) [8]. Особенно это касается блокаторов рецепторов АТ II, механизм действия которых заключается не только в блокировании рецепторов АТ₁, но и в активации рецепторов АТ₂. Это обуславливает двойной механизм коррекции

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д.В. (*контактное лицо) – руководитель отдела метаболических нарушений, Сафарян А.С. – в.н.с. отдела, Иванишина Т.В. – ординатор кафедры ультразвуковой диагностики Российской медицинской академии постдипломного образования, Винницкая Н.Л. – с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний].

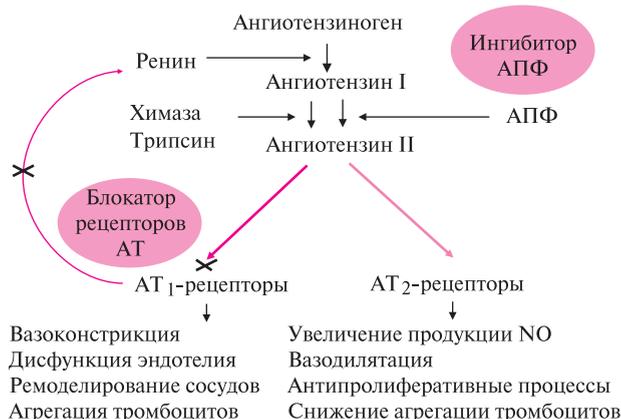


Рис. 1 Механизм действия блокаторов рецепторов АТ₁.

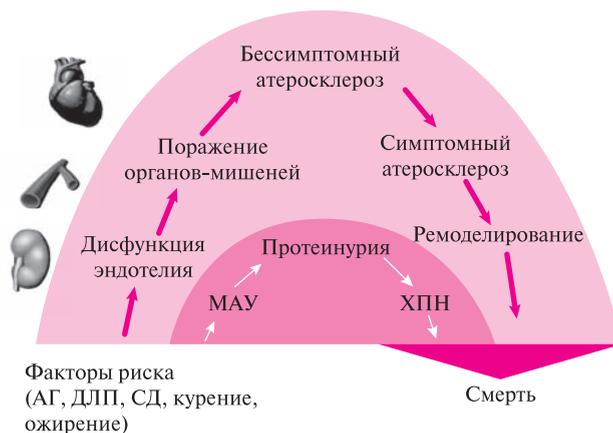
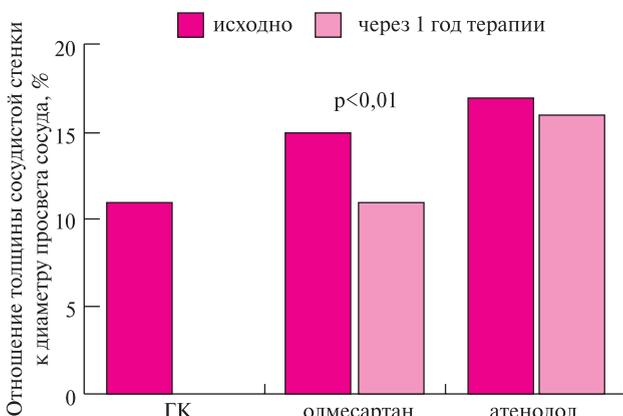
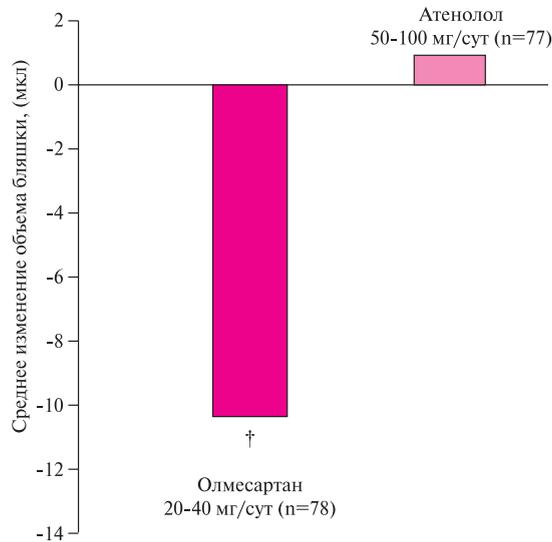


Рис. 2 Кардиоренальный континуум.



Примечание: * – динамика отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (среднее значение \pm стандартное отклонение) у здоровых лиц из ГК и пациентов с АГ 2 ст., исходно и через 1 год терапии олмесартаном либо атенололом.

Рис. 3 Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ.



Примечание: † $p=0,059$ по сравнению с остальными уровнями.

Рис. 4 Динамика ТКИМ и объема бляшек СА на фоне двухлетней терапии БРА.

ЭД и, следовательно, вазопротекторного эффекта (рисунок 1). ЭД играет важную роль не только в прогрессировании сердечно-сосудистых (ССЗ), но и заболеваний почек, иными словами, является началом сердечно-почечного континуума (рисунок 2). Поэтому коррекция ЭД может прерывать сердечно-почечный континуум на любом этапе его развития. В данной работе представлены результаты основных исследований, посвященных дополнительным благоприятным вазопротекторным эффектам современного представителя класса блокаторов рецепторов АТ II (БРА) олмесартана.

Олмесартана медоксомил является высокоселективным по отношению к АТ₁ рецепторам, что обеспечивает выраженный антигипертензивный и органопротективный эффекты. Ряд клинических исследований, проведенных с олмесартаном, показали эффективность и преимущества препарата в достижении целевых уровней АД, значительном и достоверном снижении систолического и диастолического АД (САД, ДАД), как при офисном измерении, так и при суточном мониторинге (СМ) АД [9-11]. Доказана отличная переносимость олмесартана. Частота побочных эффектов (ПЭ)

олмесартана в данных исследованиях была сравнима с плацебо. В отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые имеют большой риск таких ПЭ, как кашель и периферические отеки, олмесартан их практически не имел.

В исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) изучалось влияние олмесартана медоксомила на маркеры воспаления у пациентов с АГ в течение 12 нед по сравнению с плацебо [12]. Через 6 нед всем пациентам добавляли правастатин 20 мг/сут. Через 6 нед. лечения олмесартана медоксомил снижал уровень С-реактивного белка (СРБ) на 15% ($p < 0,05$), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) — на 8,9% ($p < 0,02$), интерлейкина-6 (ИЛ-6) — на 14% ($p < 0,05$); в группе плацебо достоверные изменения этих показателей отсутствовали. В конце исследования комбинация олмесартана медоксомила + правастатин еще больше снижала показатели сосудистого воспаления: СРБ — на 21,1% ($p < 0,01$), ФНО- α — на 13,6% ($p < 0,01$), ИЛ-6 — на 18% ($p < 0,01$). Такие противовоспалительные изменения указывают на то, что олмесартана медоксомила наряду с антигипертензивным эффектом обладает

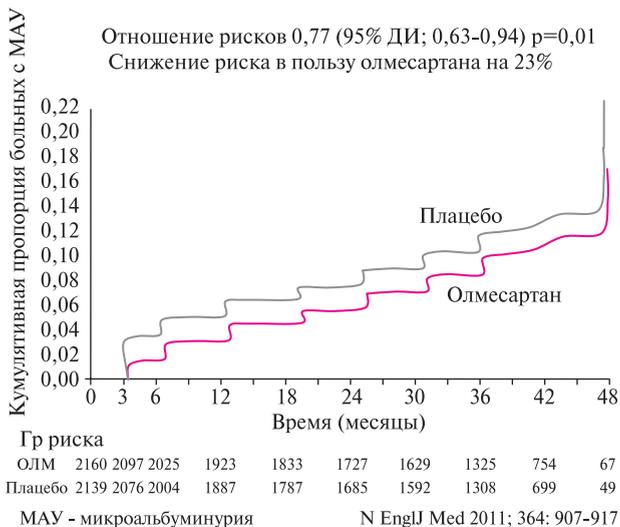


Рис. 5 ROADMAP: появление МАУ в течение 48 мес наблюдения в 2-х группах, первичная конечная точка.

и положительным влиянием на процессы атеросклероза и на уровень сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с АГ и атеросклерозом.

В другом исследовании было изучено влияние ольмесартана на процессы ремоделирования подкожных резистивных сосудов малого калибра у больных мягкой АГ в сравнении с атенололом [13]. В это рандомизированное, клиническое исследование (РКИ) были включены 100 пациентов с мягкой АГ. К концу исследования длительностью 1 год терапия ольмесартаном, в отличие от атенолола, приводила к достоверному снижению отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда, что указывало на обратное развитие связанной с гипертензией сосудистой гипертрофии (рисунок 3). Эти данные свидетельствуют о ангиопротективных эффектах ольмесартана. Причем эти эффекты не зависят от антигипертензивного действия, поскольку снижение АД на обоих препаратах оказалось одинаковым.

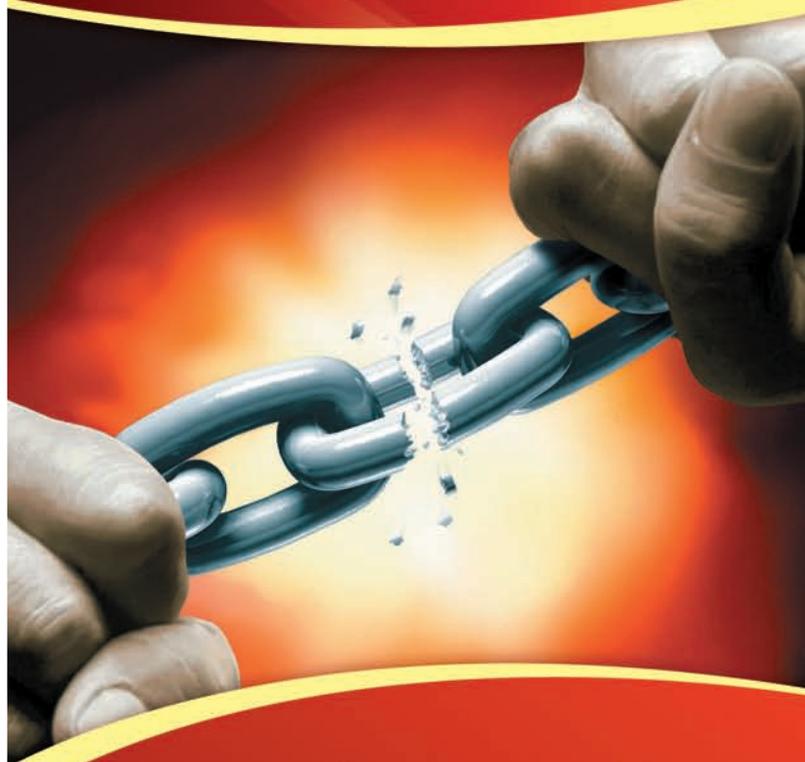
В другом исследовании MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) изучалась динамика показателей атеросклеротического поражения артерий – толщина комплекса интима/медиа (ТКИМ) и объема атеросклеротических бляшек (АБ) у больных АГ на фоне терапии ольмесартаном или атенололом [14]. Оценка маркеров атеросклеротического поражения проводилась на основании 3D-ультразвуковых исследований (УЗИ). В указанном многоцентровом, двойном слепом, РКИ: средний возраст пациентов 62,3 года в группе ольмесартана и 62,1 года в группе атенолола, оценивались показатели атеросклеротического поражения артерий исходно и через 104 нед. непрерывной терапии.

Ольмесартан достоверно снижал показатели ТКИМ сонных артерий (СА), что подтверждало вазопротективный эффект этого препарата. По результатам апостериорного анализа терапия ольмесартаном ассоциировалась с более выраженным снижением объема АБ СА, чем прием атенолола (рисунок 4). При этом антиатеросклеротическое действие ольмесартана не зависело от антигипертензивного эффекта.

Одним из важнейших маркеров системного сосудистого поражения является МАУ. Первоначально

Кардосал®

Ольмесартана медексомил



Наиболее выраженный антигипертензивный эффект среди препаратов класса БРА¹⁻⁶

Доказанная эффективность на всех этапах кардио-ренального континуума⁷⁻¹⁴

Однократный суточный прием и разнообразие форм выпуска: таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

1. Zannad F, Fay R; Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 (2): 181–190
2. Stumpe K, O., Ludwig M; J Human Hypertens 2002; 16: S24–S28
3. Opail S, et al.; J Clin Hypertens 2001; 3: 283–291
4. Brunner H, R, et al.; Clin Drug Invest 2003; 23: 419–430
5. Giles T, D, et al.; J Clin Hypertens 2007; 9: 187–195
6. Smith D, et al.; Am J Cardiovasc Drug 2005; 5: 41–50
7. Dzau V, et al.; Circulation. 2006; 114: 2850–2870
8. Dzau V, et al.; Circulation. 2006; 114: 2871–2891
9. Zannad F, Fay R; Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 (2): 181–190
10. Fiser D, et al.; Circulation 2004; 2004; 110: 1103–07
11. Smith D, et al.; J Am Soc Hypertens 2008; 2: 165–172
12. Haller H, et al.; J Hypertens 2006; 24: 403–408
13. Stumpe K, O, et al.; Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1: 97–106
14. Imai E, et al.; Hypertens Res 2006; 29: 703–709

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

по лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МАУ рассматривалась как ранний маркер сосудистого поражения почек – ЭД клубочкового аппарата. Однако в более широком смысле МАУ отражает системную ЭД. Поэтому коррекция МАУ считается проявлением антиатерогенного, вазопротекторного эффекта. В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о возможности устранения МАУ с помощью блокаторов РААС.

Однако недавно были опубликованы данные, впервые показавшие возможность предупреждения развития МАУ с помощью олмесартана, т.е. самой ранней нефропротекции. Это было продемонстрировано в исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [15]. В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ, участвовали 4449 пациентов с СД 2 типа (СД-2) из 19 стран Европы, в т.ч. России. Основная цель исследования – изучение эффективности олмесартана (40 мг/сут) в плане замедления или предупреждения развития МАУ в течение 4 лет. Больных рандомизировали на две группы (гр): в основной гр к базовому лечению пациентов добавляли олмесартан (40 мг/сут.), а в контрольной гр – плацебо. При этом в контрольной гр в качестве АГП применялись все классы, кроме ИАПФ и БРА. В обеих гр для достижения целевых уровней АД (<130/80 мм рт.ст.) могли добавляться любые АГП (кроме ИАПФ и БРА). В исследовании участвовали как пациенты с АГ, так и без АГ. Главный результат исследования состоит в том, что в гр олмесартана частота возникновения МАУ была

существенно ниже, чем в гр больных, находившихся на традиционной терапии (рисунок 5). Эта разница в значениях была выраженной (23%) и достоверной ($p=0,01$). Таким образом, исследование ROADMAP доказало эффективность олмесартана в предупреждении возникновения МАУ. Это было первое исследование, в котором продемонстрирован ранний нефропротективный эффект БРА.

Важно подчеркнуть, что во всех указанных выше исследованиях использовались высокие дозы олмесартана (40 мг/сут), которые оказались эффективными в плане ангиопротекции. Поэтому врачу следует знать, что если он намеревается использовать олмесартан не только для снижения АД, но и с целью органопротекции, то необходимо использовать именно высокие дозы этого препарата.

Таким образом, результаты перечисленных выше исследований свидетельствуют не только о выраженном антигипертензивном эффекте олмесартана, но и его вазопротекторных свойствах: уменьшает сосудистое воспаление, вызывает регресс гипертрофированной сосудистой стенки, сокращает объем АБ. В России сравнительно недавно появился препарат Кардосал® (Берлин-Хеми АГ, Германия). Благодаря солидной доказательной базе, как в плане антигипертензивного эффекта, так и в плане ангиопротекции, у этого препарата хорошие перспективы применения для лечения различных категорий пациентов. При этом следует рассчитывать не только на адекватный контроль АД, но и на эффективное снижение риска осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26. Russian (Detection and treatment of arterial hypertension, Russian guidelines (4th revision). Systemic hypertension 2010; 3: 5-26).
2. Dzau VJ, Braun-Dullaeus R, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: New perspectives and therapeutic strategies. Nature Medicine 2002; 8(11): 1249-56.
3. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. Med Sci Monit 2005; 11(6): RA194-205.
4. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006; 98(1): 121-8.
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. J Hypertens Suppl 2005; 23(1): S9-17.
6. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. Exp Physiol 2005; 90(4): 449-55.
7. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hum Hypertens 2007; 21(1): 20-7.
8. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362(9395): 1527-35.
9. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3(5): 283-91, 318.
10. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. Clin Drug Invest 2003; 23(7): 419-30.
11. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5(1): 41-50.
12. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUROPIA) Investigators. Circulation 2004; 110(9):1103-7. Epub 2004 Aug 16.
13. Smith RD, Yokoyama H, Averil II DB, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Society Hypertens 2008; 2(3): 165-72.
14. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. Therap Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106.
15. Hermann Haller, Sadayoshi Ito, Joseph L, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907-917. March 10, 2011.

Эналаприл: новые возможности

Таратухин Е. О.

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Москва, Россия

В обзоре представлены данные современных исследований эналаприла, открывающие новые свойства этого препарата, расширяющие представление о его лечебном эффекте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ангиотензин-превращающий фермент.

Поступила 12/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 71-73

Enalapril: new possibilities

Taratukhin E. O.

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

The review presents the modern evidence on new properties of enalapril, which widens our perception of therapeutic effects of this medication.

Key words: arterial hypertension, heart failure, angiotensin-converting enzyme.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 71-73

С 1981г, когда был одобрен к медицинскому применению первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), этот класс препаратов продолжает оставаться одним из главных в лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других заболеваний.

Повышение уровня ренина плазмы крови является ключевым при развитии СН и одним из важных механизмов АГ. Цепь превращений ангиотензиноген-ангиотензин I (АТ I)-ангиотензин II (АТ II), в конечном итоге вызывает мощную вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, повышение артериального давления (АД) и образование отеков, ремоделирование миокарда [1]. Среди средств, влияющих на эту систему, основными являются антагонисты рецепторов АТ, антагонисты альдостерона, ингибиторы ренина и ИАПФ. Каждый класс имеет характерные фармакодинамические свойства, определяющие показания и профиль безопасности входящих в нее средств. Наиболее изученными и наиболее широко применяемыми являются ИАПФ [2]. Их основной механизм действия состоит в торможении активности выделяемого преимущественно эндотелием АПФ, который переводит полипептид АТ I в октапептид АТ II. Существующие дополнительные пути такого превращения варьируют в популяции и играют значительно меньшую роль.

Одним из наиболее известных ИАПФ является эналаприл (малеат), после всасывания гидролизуемый в активную форму – эналаприлат. Пиковая сывороточная концентрация эналаприла достигается в течение 1 ч; абсорбция препарата в кишечнике составляет 60% и не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация эналаприлата наступает спустя 3-4 ч, а его период полувыведения – 11 ч. Выделяется преимущественно почками. Скорость выведения клинически значимо снижается при уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, не накапливается в тканях.

Эналаприл показал свою эффективность в большом количестве клинических исследований. Среди них важную роль играет одно из первых – CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), проводимое в 1987г у больных с тяжелой ХСН. Показано значительное (в 7,94 раза) по сравнению с плацебо увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), понижение функционального класса (ФК) NYHA, уменьшение относительного риска смерти от прогрессирования СН. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% добавление эналаприла в значительной степени снижало летальность и частоту госпитализаций в связи с ХСН. Такой эффект отмечался, в т.ч. у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Результаты подобных исследований позволили рекомендовать эналаприл как один из препаратов выбора при лечении недостаточности кровообращения (НК) [3, 18].

В post hoc анализе исследования CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) отмечают, что важно быстрое достижение эффективной дозы препарата при ее титровании, а кроме того, не следует вести пациентов на монотерапии >6 мес. Более половины конечных точек в исследовании было достигнуто до достижения целевой, достаточно высокой, дозы эналаприла. Определенную роль в этом играла и патология, не позволявшая повышать дозировку препарата: гипотония, старший возраст, нарушение функции почек и др. [10].

В 2011г начато исследование OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies), цель которого выявить возможное положительное влияние эналаприла на развитие дисфункции ЛЖ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих интенсивное химиотерапевтическое лечение [8]. Уже оконченное исследование пациентов со злокачественной лимфомой проде-

монстрировало положительное влияние эналаприла и метопролола на состояние миокарда на фоне терапии доксорубицином [12].

Описано антиапоптотическое действие эналаприла на миокард и его возможный механизм. На моделях АГ авторы выявили, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) способствует апоптозу клеток миокарда кальмодулин-протеинкиназным С механизмом. Применение эналаприла в значительной степени снижало активность этого механизма, а равно активность апоптоза и скорость гипертрофии миокарда [21].

При лечении АГ, в исследовании ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2), в сравнении с диуретиками, было показано, что инициирование терапии ИАПФ значительно быстрее приводит к снижению АД, нежели первичное назначение гидрохлоротиазида (ГХТ), хотя в целом величина снижения АД была одинакова. Кроме того, терапия эналаприлом показала меньшую летальность и меньшую частоту несмертельных сердечно-сосудистых событий (ССС). Различия были особенно выражены у мужчин [4]. Показано, что добавление эналаприла к терапии амиодароном у пациентов, подвергающихся электрокардиоверсии фибрилляции предсердий, достоверно уменьшает риск рецидива как в остром периоде, так и в периоде наблюдения [6].

В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) эналаприла и амлодипина в сравнении с плацебо изучалось их влияние на АД и на течение атеросклероза у пациентов стабильной ишемической болезнью сердца. Было показано, что снижение АД в группах эналаприла и амлодипина сопоставимо и примерно одинаково, как и частота конечных точек. Была выявлена также слабая положительная корреляция между степенью снижения АД и скоростью прогрессирования атеросклероза [5]. Эта идея получила развитие в работе по исследованию влияния амлодипина и эналаприла на ремоделирование сонных артерий в лабораторных условиях. На модели крыс с реноваскулярной гипертензией (РВГ) было обнаружено, что активность трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β -1) в значительной степени подавлялась комбинацией двух этих препаратов, в отличие от изолированного применения амлодипина [7].

Сообщалось о влиянии ИАПФ, в т.ч. эналаприла, на активность лимфоцитов в очагах атеросклероза коронарных артерий. Исследовалась стимулированная секреция Т-лимфоцитов на фоне терапии ИАПФ и без таковой; учитывались интерлейкин-2, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли α и другие маркеры. Показано, что вне зависимости от снижения уровня АД, активность лимфоцитов в группе ИАПФ была достоверно и существенно ниже. Важно отметить, что эта зависимость проявлялась у пациентов с инсулинорезистентностью. Без таковой – закономерности выявлено не было [9].

Обнаружена эффективность эналаприла в предотвращении острой промиелоцитарной лейкемии. Показано, что эналаприл уменьшает жизнеспособность и активность пролиферации клеток HL60 лейкемии, а также способствует их апоптозу. Авторы подчеркивают, что это первое исследование, показавшее антираковый эффект этого класса препаратов [16].

В исследовании [11] влияния ИАПФ на циркулирующие прогениторные клетки эндотелия у больных АГ, выявлено замедление прогрессирования повреждения стенки сосуда и соотношения интима-медия сонных артерий.

У пациентов, с впервые установленной АГ и впервые назначенной терапией эналаприлом 20 мг/сут. или зофеноприлом 30 мг/сут., было показано уменьшение количества циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток, а также снижение активности индуцированной NO-синтазы и, в целом, маркеров свободно-радикального повреждения.

Изучали влияние доксазозина и эналаприла на АД в ночное время у пациентов с синдромом апноэ во сне. Средняя величина снижения АД в течение сут. была одинаковой и в группе доксазозина, и в группе эналаприла. Однако в ночное время эффективность эналаприла была достоверно и существенно выше: АД в среднем 129/81 мм рт.ст. в группе доксазозина и 119/74 мм рт.ст. в группе эналаприла ($p=0,02$) [13].

Одним из механизмов антигипертензивного действия ИАПФ является увеличение количества оксида азота (NO). Он синтезируется эндотелиальной синтазой (eNOS), в т.ч. в ответ на раздражение V_2 -брадикининового рецептора. Исследованы генетические аспекты такого механизма. И хотя показано, что степень активности указанного фермента генетически детерминирована, эналаприл, в любом случае, усиливает его работу и способствует NO-зависимой вазодилатации [19].

В исследовании влияния эналаприла при сравнении с лозартаном на выраженность протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) показано, что эналаприл достоверно более эффективно снижал соотношение креатинин/протеин мочи, нежели лозартан. Такие данные получены при приеме максимальных доз препаратов (40 мг/сут. эналаприла или 200 мг/сут. лозартана) после 16-недельного подбора терапии, на фоне нормализации АД [14]. Сообщают о положительном влиянии эналаприла на течение диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа (СД-1). Подобный эффект наблюдался вне зависимости от степени снижения АД. Влияние на функцию почек в данном исследовании достоверно оценить не удалось, тем не менее, показано, что по сравнению с плацебо как в группе эналаприла, так и в группе лозартана происходит уменьшение микроальбуминурии [15].

Отмечено положительное влияние эналаприла на состояние почек при АГ даже после отмены этого препарата. Полагают, что даже короткий период назначения ИАПФ способен в значительной мере снизить дальнейшее повреждение микрососудов почек и развитие гломерулосклероза [17].

Известно, что ИАПФ имеют тенденцию уменьшать СКФ. В новом исследовании эналаприла показаны противоположные результаты. Методами измерения СКФ по уровню секреции цистатина С, креатинина и инулина у взрослых с СД-1 после 3-недельной терапии эналаприлом, показано, что в группе с гиперфильтрацией происходит некоторое уменьшение СКФ, тогда как в группе с изначальной сниженной фильтрационной способностью, СКФ возрастает: изменение с 174 мл/мин/1,73 м² до 140 мл/мин/1,73 м² и с 112 мл/мин/1,73 м² до 119 мл/мин/1,73 м², соответственно ($p=0,01; 0,35$) [20].

В целом, следует подчеркнуть важность снижения АД не столько номинально, добиваясь «целевых значений», сколько с целью уменьшения риска осложнений АГ. Различные классы препаратов по-разному воздействуют на участки нарушенного регулирования гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Класс ИАПФ в данном случае имеет неоспоримые преимущества. Из приведенных выше данных исследований эналаприла можно заключить, что его

эффект, помимо снижения АД, реализуется и через множество сопутствующих физиологических путей. Это позволяет рассчитывать на предотвращение осложнений и благоприятный жизненный прогноз в большей степени, чем при назначении других классов препаратов.

Препарат эналаприла малеат – Берлиприл® (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ), применяется в дозировках от 2,5 мг до 20 мг 2 раза в сут. Показаниями для его применения являются АГ (особенно РВГ), ХСН клинически выраженная и ее профилактика при наличии дисфункции ЛЖ.

Важно отметить, что добавление диуретиков к ИАПФ приводит к взаимному усилению их действия [22, 24]. Показано, к примеру, более выраженное снижение риска инсульта при назначении двух препаратов, чем одного из них, даже при равнозначном снижении АД [23]. Одной из наиболее частых комбинаций является сочетание эналаприла и ГХТ – препарат Берлиприл® Плюс (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ). Он применяется в фиксированной комбинации 10 мг эналаприла плюс 25 мг ГХТ. Берлиприл® Плюс показан при АГ, особенно при неэффективности монотерапии ИАПФ. Такая комбинация применяется очень часто, когда к уже назначенному эналаприлу добавляется таблетка ГХТ. Прием дополнительной «пилюли» сказывается отрицательно на приверженности пациентов лечению, поэтому гораздо удобнее назначать комбинированные препараты. Подобранные дозировки 10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ могут считаться оптимальными. В крупном

мета-анализе 26 исследований показано, что дозой ГХТ, наиболее эффективно снижающей систолическое АД в сопоставлении с другими диуретиками, была 26,4 мг/сут. [25]. Взаимно обратный эффект эналаприла и ГХТ на выведение калия делает комбинацию этих препаратов безопасной в отношении как гипо-, так и гиперкалиемии.

Противопоказаниями к применению препаратов Берлиприл® и Берлиприл® Плюс являются, кроме аллергии и повышенной чувствительности к компонентам препарата и другим ИАПФ, анамнез идиопатического ангионевротического отека или на фоне ИАПФ, непереносимость лактозы, дефицит лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, период беременности и грудного вскармливания, возраст <18 лет. Следует помнить, что ИАПФ противопоказаны при гиперкалиемии и двухстороннем стенозе артерий почек.

Применяемый многие годы эналаприл, уже не раз доказавший свою эффективность и безопасность в многоцентровых, клинических испытаниях, а также зарекомендовавший себя согласно опыту многих врачей, продолжает открывать новые грани своего терапевтического эффекта. Антиапоптотическое, антипролиферативное, вазодилатирующее и другие, вновь открываемые свойства этого препарата, в сочетании с уже подробно изученным профилем его безопасности, делают эналаприл – Берлиприл® и Берлиприл® Плюс – современным и востребованным в борьбе с сердечно-сосудистой патологией лекарственным средством.

Литература

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. McGrawHill 2007; 1179с.
2. Ma J, Lee K-V, Stafford RS. Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension. Hypertension 2006; 48: 846-52.
3. Nair AP, Timoh T, Fuster V. Contemporary medical management of systolic heart failure. Circulation J 2012; 76: 268-77.
4. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with ACE inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348(7): 583-92.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Libbi P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-25.
6. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of longstanding persistent atrial fibrillation: results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003; 24: 2090-8.
7. Chen JL, Shang QH, Hu W, et al. Role of TGF/Smads pathway in carotid artery remodeling in renovascular hypertensive rats and prevention by enalapril and amlodipine. J Geriatr Cardiol 2012; 9: 185-91.
8. Bosch X, Esteve J, Sitges M, et al. Prevention of chemotherapy-induced LV dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial. J Card Fail 2011; 17: 643-8.
9. Krysiak R, Okopie B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal BP. Pharmacol Rep 2011; 63: 1151-61.
10. Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail 2011; 13: 765-72.
11. Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 877-93.
12. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients. Am J Hematol 2010; 85: 894-6.
13. Zou D, Grote L, Eder DN, et al. A double-blind, crossover study of doxazosin and enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal BP in sleep apnea patients. Sleep Med 2010; 11: 325-8.
14. Hoque R, Rahman MS, Iqbal M, et al. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. Bangl Med Res Council Bull 2009; 35: 44-8.
15. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009; 361: 40-51.
16. Purclutepe O, Iskender G, Kiper HD, et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. Anticancer Res 2012; 32: 2885-93.
17. Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, et al. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. Hypertens Res 2012; 35: 604-10.
18. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease. Int J Cardiol 2012; Jan 16. (в печати).
19. Silva PS, Fontana V, Luizon MR, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. Eur J Clin Pharmacol 2012; Jun, 17. (в печати).
20. Perkins BA, Sochett EB, Cherney DZ. Ability of cystatin C to detect changes in glomerular filtration rate after ACE inhibition in patients with uncomplicated type 1 diabetes. Clin Exp Hypertens 2012; Jun, 11. (в печати).
21. Velez Rueda JO, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. J Appl Physiol 2012; 112: 2110-20.
22. Taddei S. Fixed-dose combination therapy in hypertension. High Blood Pres 2012; 19(2): 55-7.
23. Aronow WS. Treatment of systemic hypertension. Am J Cardiovasc Dis 2012; 2(3): 160-70.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National HLB Institute JNC on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The Seventh report of the National Committee. JAMA 2003; 289: 2560-72.
25. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone and Bendroflumethiazide on blood Pressure, serum Potassium and Urate. Hypertension 2012; 59: 1104-9.

Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий (обзор)

Григорян С. В.^{1,2*}, Адамян К. Г.^{1,2}, Азарпетян Л. Г.²

¹НИИ кардиологии; ²ЕГМУ им. М.Гераци. Ереван, Армения

В обзоре обсуждается роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП). Представлены современные работы и суждения по поводу влияния уровней концентрации маркеров воспаления на возникновение и возможные рецидивы ФП. Обсуждается подготовка базиса для использования плеiotропных эффектов препаратов при лечении и профилактике ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, воспаление, рецидив фибрилляции предсердий.

Поступила 07/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 74-78

The role of inflammatory markers in atrial fibrillation: a review

Grigoryan S. V.^{1,2*}, Adamyan K. G.^{1,2}, Azarapetyan L. G.²

¹Research Institute of Cardiology; ²M. Geratsi Yerevan State Medical University. Yerevan, Armenia

This review is focused on the role of latent inflammation in atrial fibrillation (AF) pathogenesis. The modern views and available evidence on the association between the levels of inflammatory markers and AF development and recurrence are presented. The justification for the use of pleiotropic effects of pharmacological therapy in AF prevention and treatment is discussed.

Key words: atrial fibrillation, inflammatory markers, inflammation, recurrent atrial fibrillation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 74-78

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся нарушений ритма и составляет ~ 30% среди всех аритмий. Однако следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной, нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей.

В качестве патогенетических механизмов ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические нарушения сердечной-сосудистой системы. Все эти факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, вследствие чего развивается и прогрессирует ФП. Однако в соответствии с современными концепциями, иммуноспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ФП [1, 2, 6-8, 12, 14]. Отмечено, что динамика воспалительного процесса независимо от его причин всегда достаточно стандартна, т. е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [41]. Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. В свою очередь, изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем вовлекает в процесс адаптации систему иммунитета, которая по современным представлениям является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу. Поскольку существуют определенные маркеры электрической нестабильности миокарда, формируемые нервной и эндокринной системами, можно предположить, что таковые могут быть и со стороны иммунной системы. Это

тем более вероятно, т.к. существует мнение о возможности иммунологических факторов выступать в качестве перво-причины развития аритмий [3, 4, 7, 16, 23].

Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы воспаления [7, 30]. Известно, что повышение концентрации СРБ наблюдается уже спустя 4-6 ч после повреждения ткани, причем максимальный его уровень достигается через 24-96 ч. Синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином (ИЛ)-6, а также ИЛ-1 и фактором некроза опухоли (ФНО) α . Период полужизни СРБ составляет приблизительно 19 ч и не зависит от его уровня в плазме. Повышение содержания СРБ при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза, а не с нарушением клиренса. В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей. Он достаточно четко коррелируется с синтезом ИЛ-6, который как провоспалительный цитокин в свою очередь играет ведущую роль в развитии воспаления. Доказано, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке [7, 31, 38].

В сыворотке крови здоровых людей СРБ присутствует в следовых концентрациях, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов. Однако на фоне воспаления, связанного с тканевым

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

Тел.: 37591415123

[Григорян С. В. (*контактное лицо) – ¹научный руководитель отделения аритмии, ²профессор кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения, Адамян К. Г. – ¹научный руководитель отделения острого инфаркта, ²зав. кафедрой кардиологии факультета постдипломного обучения, Азарпетян Л. Г. – ²ассистент кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения].

повреждением, инфекцией или аутоиммунными поражениями, концентрация СРБ может повыситься в ≥ 1000 раз. Причем необходимо отметить то обстоятельство, что при явном отсутствии указанных патологических состояний, даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [21, 35-37].

О роли субклинического воспаления в развитии коронарной болезни сердца было указано в проспективном исследовании [21]. В мета-анализе 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет наблюдения, было показано, что у пациентов с концентрацией СРБ $> 2,4$ мг/л в последующем наблюдается двукратное увеличение риска развития сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами с концентрацией СРБ в пределах < 1 мг/л ($p \leq 0,001$). Повышение концентрации СРБ у пожилых людей сочетается со снижением продолжительности жизни в целом. В этом исследовании была обнаружена также связь между повышением концентрации СРБ и развитием сердечной недостаточности (СН).

В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [30] при изучении проспективных данных 8850 мужчин и женщин > 40 лет обнаружили, что, даже с учетом всех классических факторов риска (ФР), повышение концентрации СРБ в крови ($> 5,5$ мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта (МИ).

Американским центром по контролю и профилактике заболеваний совместно с Американской ассоциацией сердца при изучении множества маркеров воспаления в 2003г было опубликовано сообщение с рекомендациями по использованию маркеров воспаления в клинической практике, как одного из направлений в общей оценке предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14]. В указанном сообщении сформулировано положение о том, что прогностическая ценность СРБ выше, чем всех остальных маркеров воспаления (класс Па, уровень доказательности В). Другие маркеры воспаления, включая фибриноген и провоспалительные цитокины, имеют биологические, экономические и аналитические ограничения и не должны использоваться для оценки коронарного риска в дополнение к СРБ (класс III, уровень доказательности С).

Определение роли СРБ нашло свое подтверждение также при наблюдении за пациентами с ФП. Считают, что повышение уровня СРБ является зависимым предиктором, характеризующим риск возникновения ФП у большого числа исследованных пациентов, прошедших ангиографию [13]. Предполагают, что патофизиология ФП включает в себя воспалительный механизм, поэтому авторы оценивают СРБ как новый маркер риска ФП и предлагают назначать противовоспалительное лечение.

У больных с ФП выявили эпизоды воспаления, которые не взаимодействуют с каскадом коагуляции, причем наличие воспаления ассоциируется с хронической ФП, которую наблюдали в течение 1 года [20]. Показано, что СРБ не только является маркером воспаления у больных с ФП, но и играет активную патофизиологическую роль [31]. При этом открываются новые возможности для применения соответствующей терапии, т.е. назначения статинов, фибратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и т.д. [11, 13, 15, 17-19, 26, 28, 29, 39].

Был выявлен повышенный уровень СРБ среди пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым

ритмом [16]. Оказалось, что у пациентов с персистирующей формой ФП СРБ выше, чем при пароксизмальных формах, и в обеих группах (гр) он был выше, чем в контрольной гр у пациентов без ФП. Известны работы, где применение малых доз кортикостероидов способствуют сохранению синусового ритма [22]. Проведено исследование 121 пациента только с ФП. Из них 52 пациента с ФП и артериальной гипертонией (АГ), и 75 больных без ФП в качестве контрольной гр. Оказалось, что содержание СРБ повышено в гр ФП+АГ и не изменено у пациентов только с ФП по сравнению с контролем. Авторы делают вывод о том, что повышение маркеров системного воспаления не ассоциируется с самой ФП, а, возможно зависит от основного заболевания, на фоне которого развилась ФП. Считают, что СРБ строго ассоциирует с новыми эпизодами ФП у госпитализированных пациентов [39, 40]. Другие указывают на возможную их связь с провоспалительными факторами. Считают, что низкий уровень СРБ у больных с ФП ассоциирует с низким процентом возвратной ФП и ее менее тяжелым течением [34]. После электрической кардиоверсии (ЭКВ), спустя 3-6 нед. пациенты, у которых синусовый ритм сохранялся в течение 6 мес., имели низкий уровень СРБ. Этот факт свидетельствует о влиянии воспаления на клиническое течение и рецидивы ФП после успешной ЭКВ.

Эпидемиологические исследования, [23-25], указывают на наличие связи между уровнем СРБ и ФП, а также риском ее развития в дальнейшем. Причем увеличение СРБ более четко выражено при персистирующей ФП, чем при пароксизмальной ее форме.

Оценили роль СРБ при риске рецидива ФП после ЭКВ; причем уровень СРБ ассоциируется с наличием ФП и безуспешными попытками ЭКВ или фармакологической кардиоверсии [34]. Были обследованы 102 пациента с персистирующей ФП неревматического генеза и успешной ЭКВ. Уровень концентрации СРБ определялся сразу после ЭКВ, и наблюдение велось в течение 1 года. Относительно уровня СРБ пациенты были разделены на 4 гр. Все 4 гр не различались по возрасту, полу, фракции выброса (ФВ) и размеру левого предсердия (ЛП). Оказалось, что в 1 гр – с низким ($< 1,9$ мг/л) уровнем СРБ, количество рецидивов ФП за первые 3 мес. наблюдения было выявлено 4% vs 33% в остальных 3-х гр, а за последний год – 28% vs 60%. Авторы считают, что низкий уровень СРБ ассоциируется с продолжительностью сохранения синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с неревматической ФП.

Проведено исследование, в которое были включены 5806 пациентов [12]. Наблюдение длилось до 7,8 лет. Оценивалась роль СРБ как предиктора развития ФП, которая была исходно диагностирована у 315 (5%) пациентов. Оказалось, что пациенты, имеющие высокий уровень СРБ, более подвержены развитию ФП, чем пациенты с низким уровнем СРБ (7,4% vs 3,7%). Таким образом, СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и представляет собой высокий риск для дальнейшего развития ФП.

По данным мировой литературы ФП сопровождается хирургические вмешательства на сердце в 20-50% (в зависимости от возраста и типа операции), при этом концентрация СРБ может быть увеличена более чем на 100 меток. Впервые было указано на связь между повышением уровня СРБ и частотой развития ФП, а также увеличением эпизодов ФП после хирургического вмешательства на сердце, что встречается почти у каждого третьего

оперированного больного [10]. Авторы выявили, что повышение пика концентрации СРБ наблюдается на 2 сут. после операции и это совпадает с развитием ФП в последующие сут. Выказано предположение, что увеличение СРБ отражает процесс воспаления и способствует структурному ремоделированию предсердий, что особенно выражено при персистирующей форме ФП.

Однако в литературе существует и другое мнение. Продемонстрирован высокий уровень концентрации СРБ у пациентов с пароксизмальной тахикардией, а также у пациентов с неэффективной КВ по сравнению с успешной [22]. Подобного мнения придерживаются и другие, указывая на то, что концентрация СРБ повышена у больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с персистирующей и перманентной формами [28].

Обследованы 111 пациентов с ФП, которые получали антиаритмические препараты до и после КВ [42]. В течение 76 сут. у 75 пациентов наблюдались рецидивы ФП. После КВ у пациентов с возвратной ФП концентрация СРБ была выше $-3,95 \text{ mg/l}$ vs $1,81 \text{ mg/l}$ ($p=0,002$). Этот факт свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ФП, резистентной к приему антиаритмических препаратов, т.е. концентрация СРБ является предиктором возвращения ФП после КВ в основном у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Также считают, что воспаление играет значимую роль в выявлении, поддержании и сохранении ФП [32]. Уровень таких маркеров воспаления, как СРБ и ИЛ-6 повышен при ФП и он коррелирует с продолжительностью ФП и результатом КВ.

Цитокины являются гормоноподобными молекулами, осуществляющими короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при развитии воспалительного процесса. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, их функциональную активацию и апоптоз. Считается, что механизм действия цитокинов состоит из их отрицательного инотропного действия на миокард, влияния на ремоделирование сердца, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) артериол и усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ). Возможно, что одним из механизмов положительного действия ИАПФ у больных с хронической СН (ХСН) также является их способность воздействовать на синтез цитокинов.

При изучении СРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и липидных биомаркеров в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти показано, что только ИЛ-6 и Гмц оказали ее прямыми и независимыми предикторами [33]. В ряде других исследований отмечено, что повышенный уровень ИЛ-6 имеет более важное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистой смерти и других кардиоваскулярных осложнений по сравнению с СРБ.

Считают, что активация системы цитокинов, главным образом ФНО α , объясняется высокой активностью симпатоадреналовой системы (САС) [8]. Тесная связь между иммунными воспалительными реакциями и активностью симпатической нервной системы (СНС) указывает на целесообразность применения β -адреноблокаторов (β -АБ) у этих больных. Более того, ФНО α индуцирует процесс запрограммированной гибели КМЦ (апоптоз). В условиях здорового функционирования организма роль процесса апоптоза заключается в удалении поврежденных клеток, восстановлении целостности тканей и их нормального функционирования. В условиях патологии апоптоз

утрачивает свой компенсаторный характер. У больных с ХСН снижение количества жизнеспособных КМЦ в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной способности и прогрессированию заболевания. На поверхности КМЦ взрослого человека экспрессируются, так называемые, рецепторы смерти. ФНО α запускает процесс апоптоза при связывании с вышеуказанными рецепторами. Кроме того, ФНО усиливает процессы окислительного стресса (ОС) КМЦ.

Заслуживает внимания мнение о том, что влияние провоспалительных цитокинов или плейотропных медиаторов имеет, по крайней мере, четыре ключевые составляющие:

- отрицательное инотропное действие;
- ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ);
- нарушение ЭЗВД артериол;
- усиление процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры [3-5, 39].

Логично предположить, что отрицательное инотропное действие цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол может быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям ХСН. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелий-зависимая релаксация артериол в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшения силы, выносливости скелетной мускулатуры. Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией КМЦ. Как было показано в ряде исследований, изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и, наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ, способствуют возникновению и прогрессированию ХСН, появлению ФП и ухудшению прогноза больных. Также высказывается мнение о том, что активация иммунной системы может быть обусловлена хроническим повышением тонуса СНС. Считают, что с избыточным уровнем ФНО α ассоциируется развитие дисфункции ЛЖ, разобщение β -рецепторов и аденилциклазы, ремоделирование желудочков, увеличение апоптоза КМЦ, снижение кровотока в сердечной мышце [39]. Авторы приводят несколько гипотез, объясняющих иммунное воспаление, как патогенетический фактор при ХСН:

- гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ответ на повышение активности СНС;
- повреждение миокарда и гипоперфузия периферических тканей;
- увеличение транслокации бактериальных эндотоксинов через стенку кишечника и развитие эндотоксинемии. Более того предполагают, что ФНО α играет определенную роль при стимулировании катаптоза КМЦ.

Было отмечено, что ФНО α проявляет многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть определенную роль в развитии патологии сердца [7]. В эксперименте продемонстрировано, если

отрицательный инотропный эффект полностью обратим, то признаки ремоделирования ЛЖ сохранялись и после прекращения введения ФНО α . Полагают, что действие ФНО α на ремоделирование сердца может быть связано с активацией металлопротеаз, индуцирующих разрушение коллагенового матрикса КМЦ. Один из патогенетических механизмов может быть связан с синергической активностью ФНО α и других цитокинов в отношении экспрессии, так называемой, индуцируемой формы синтазы оксида азота (NO) в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда. NO и токсический продукт, который образуется при его взаимодействии с супероксидными анионами, обладают способностью существенно снижать сократительную способность миокарда, тем самым снижать ТФН. Последнее обстоятельство связывают с ослаблением процессов дилатации на физиологические стимулы, снижением силы и выносливости, а также с увеличением катаболизма скелетной мускулатуры. Провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ-1, а также в некоторой степени и ИЛ-6 обладают вазодепрессорными свойствами [7]. Авторы считают, что синтез СРБ происходит в печени и регулируется «провоспалительными» цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО. Полагают, что СРБ является суррогатным маркером, отражающим интенсивность синтеза ИЛ-6. Он играет определенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений.

Существует мнение, что, т.к. СРБ продуцируется в печени и служит белком острой фазы воспаления, однако, возможно, он не является специфическим маркером воспаления для ФП [24]. ИЛ-6, который продуцируется в сердце, может быть более специфичным в этом отношении, чем СРБ и может дать более ценную информацию о пациентах с ФП. Подобного мнения придерживаются и другие [27]. Было показано, что оба маркера достоверно повышены при ФП и являются независимыми от размера ЛП. Более того ИЛ-6 прямо коррелирует с развитием ФП, что может указывать на роль воспаления в процессе ремоделирования. Все эти данные позволяют предполагать, что патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который и является основным индуктором синтеза СРБ. Следует полагать, что СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. Такого же мнения придерживаются другие [23, 25].

Мнения исследователей о влиянии цитокинов на патогенез и течение ФП в настоящее время достаточно

противоречивы. Некоторые авторы предполагают, что увеличение уровня такого цитокина, как ФНО α , вероятно, ассоциируется с пароксизмами ФП [9,41]. Изменения содержания СРБ во время пароксизма ФП не выявлено. Уровень СРБ обратно коррелирует с тяжестью ФП, т.е. при перманентной ФП показатели воспаления ниже, чем при персистирующей, рецидивирующей ФП. Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование ЛП, что поддерживает постоянство аритмии [41]. Возможно, показатели воспаления играют определенную роль в трансформации синусового ритма в ФП. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО α является маркером рецидива ФП, особенно при наличии ХСН. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных и метаболических изменений в миокарде способствует увеличению концентрации цитокина при пароксизмах ФП. Установленные взаимосвязи между показателями воспаления и эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. Также полагают, что воспаление играет важную роль в развитии ФП, следовательно, оно может быть новой терапевтической мишенью в лечении ФП [40]. Имеются определенные взаимоотношения между маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНО α) и статусом коагуляции при ФП. Указывают на связь между повышенным содержанием СРБ и ИЛ-6, ФНО α и активацией тромбоза у больных с ФП и ишемическим МИ, а также снижением активности фибринолитической системы. Более того, установлено, что ряд воспалительных маркеров являются независимыми предикторами тромбоза ушка ЛП.

Резюмируя данные мировой и отечественной литературы относительно влияния факторов воспаления на клиническое течение ФП можно предположить, что идея о вовлечении воспаления в патогенез ФП не новая, она подтверждается комбинированными клиническими, эпидемиологическими, фармакологическими и экспериментальными наблюдениями. Доказана выраженная связь между концентрацией СРБ и наличием ФП, а также риском ее рецидивов. В контролируемых исследованиях уровень СРБ достоверно увеличен у пациентов с ФП и ассоциирует с результатами КВ. Исследователи полагают, что воспаление не только может быть ответом на имеющуюся аритмию, но и составлять ее интегральную часть. Однако, несмотря на множественные исследования, маркеры воспаления при ФП пока недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований.

Литература

1. Adamyan KG, Grigoryan SV, Yazarapetyan LG. The role of inflammation in pathogenesis of atrial fibrillation. Vestnik Arrhythmology 2008; 54: 34-1. Russian (Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарапетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 54: 34-41).
2. Yazarapetyan LG, Budagyan LG, Grigoryan SV, et al. The prognostic value of some inflammation markers in different types of atrial fibrillation. In book "VII Congress of Armenian Cardiologists" 2009; 104-7. Russian (Азарапетян Л.Г., Будагян Л.Г., Григорян С.В. и др. Прогностическая значимость некоторых маркеров воспаления при различных клинических формах мерцательной аритмии. Научные труды VII Конгресса кардиологов Армении 2009; 104-7).
3. Volkov VI, Salamech ChN, Serik SA. Role of pro- and anti-inflammation cytokines in heart failure In book: Scientific works of Charkov Med. Institute 2007; 2: 23-8. Russian (Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. В сб: Научные труды. Харьков. гос. мед. институт 2007; 2: 23-8).
4. Grigoryan SV, Yazarapetyan LG. The role of inflammation markers in outcome of atrial fibrillation. In book: The scientific works of the Congress "The Men and Health" 2007, Yerevan 46-50. Russian (Григорян С.В., Азарапетян Л.Г. Роль маркеров воспаления в патогенезе мерцательной аритмии. В сб: Научные труды Конгресса «Человек и здоровье» 2007, Ереван, 46-50).
5. Gurevich MA. The practical aspects of atrial fibrillation etiology and treatment. Cardiologia 2001; 7: 14-8. Russian (Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии. Кардиология 2001; 7: 14-8).
6. Kuschakovskij M.S. Heart arrhythmia. The handbook for doctors. "Foliant" 2004, 672. Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант» 2004; 672 с).

7. Nasonov EL, Panjukova EL, Aleksandrova EN. CRP – inflammation marker of atherosclerosis (new data). *Kardiologia* 2002; 7: 53-62. Russian (Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002; 7: 53-62).
8. Olbinskaja LI, Ignatenko S.B. The role of cytokines in develop of heart kachexia in patients with heart failure. *Heart Failure* 2001; 2,3: 33-9. Russian (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ж Сердечная недостаточность* 2001; 2, 3: 33-9).
9. Tarasova O.A. Inflammation markers in atrial fibrillation. *Vrach* 2007; 1(16): 49-53. Russian (Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий. *Врач* 2007; 1(16): 49-53).
10. Abdelhadi RH, Chung MK, Wagoner D.R., New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation (Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves CRP and it si associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-8.
11. Ashikaga H, Marine JE. Prevention of atrial fibrillation: another good reason to recommend statins to women? *Heart* 2009; 95: 693-4.
12. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24): 3006-10.
13. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting Enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *JACC* 2009; 53: 24-9.
14. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004; 110: 560-7.
15. Boss ChJ, Lip GYH. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 855-9.
16. Boss ChJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
17. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *JACC* 1998; 32(7): 2057-64.
18. Califf R and Fox AA. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159(3): 340-7.
19. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary bypass graft surgery. *Prev Cardiol* 2004; 7: 13-8.
20. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2006; 37: 482-6.
21. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 22, 321(7255): 199-204.
22. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 12-4.
23. Engelman MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 20(26): 2083-92.
24. Engelman MD, Svedsen JH. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention: reply. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2208-9.
25. Engelman MD, Ogard CG, Niemann L, et al. Increased levels of multiple markers of inflammation in patients with persistent atrial fibrillation. *Scan Cardiovasc J* 2005; 39: 36.
26. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. Inhibitor of angiotensin II type I receptors Eprosartan and Amiodarone as a combined treatment of advanced heart failure and atrial fibrillation. *International Congress on Heart Failure* 2007; 233.
27. Grigoryan SV, Adamyan KG., Hazarapetyan LG. Tumor necrosis factor -aGrigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan LG. Association between inflammation markers and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *ESC Congress Barcelona* 2009;78.
28. Grigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan L G, et al . Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulide, *ESC Congress Stockholm-Sweden* 27 August - 1 September 2010, 31.
29. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self- reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052-6.
30. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-8.
31. Issac TT, Dokanish H, Lakkis NM. C-reactive protein and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 11: 443-5.
32. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006; 174: 461-6.
33. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421-4.
34. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1755-60.
35. Ockene LS, Mathews CD, Rifai N, et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444-50.
36. Pepys M.B, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
37. Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-21.
38. Schonbek U, Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-CJA Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* 2004; 109: 18-26.
39. Sideris AN, Letsas K. Inflammation and Atrial Fibrillation. *Hospital Chronicles* 2006; Suppl. 128-34.
40. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20(2): 45-9.
41. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. Creacrive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303-5.

Внезапная сердечная смерть и антипсихотические препараты (обзор иностранной литературы)

Волков В. П.

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова. Тверь, Россия

В статье обобщены результаты исследований, опубликованных в зарубежной литературе, касающиеся внезапной сердечной смерти (ВСС), наступившей у психически больных при нейролептической терапии. Даны современные определения ВСС, приведены эпидемиологические данные, освещены вопросы патогенеза смертельных аритмий, обусловленных побочным кардиотоксическим эффектом антипсихотиков. Значительное внимание уделено изменениям электрокардиограммы, в част-

ности, интервала QT, вызванным нейролептическими препаратами, а также факторам риска развития ВСС и принципам ее профилактики.

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, интервал QT, внезапная сердечная смерть.

Поступила 14/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 79-82

Sudden cardiac death and antipsychotic medications: literature review

Volkov V. P.

M. P. Litvinov Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1. Tver, Russia

The review summarises the evidence from international publications on sudden cardiac death (SCD) in psychiatric patients receiving neuroleptics. Modern SCD definitions are presented, together with the relevant epidemiological data. The pathogenesis of fatal cardiac arrhythmias, caused by cardiotoxic effects of antipsychotic medications, is discussed. Electrocardiographic changes, in particular QT interval

changes, as well as risk factors of SCD and main principles of its prevention, are described in detail.

Key words: neuroleptics, cardiotoxicity, QT interval, sudden cardiac death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 79-82

Внезапная смерть (ВС) – это быстро наступившая, неожиданная для окружающих ненасильственная смерть на фоне кажущегося здоровья от фатального медицинского фактора [1]. В настоящее время к ней относят случаи смерти в присутствии свидетелей, наступающей мгновенно или в пределах 1 ч от появления первых острых симптомов [1, 2-5]. При этом отсутствуют убедительные данные, в т.ч. – патологоанатомические, позволяющие поставить другой диагноз [1, 6-8].

Если очевидцев нет, полагают, что описание случая ВС может быть адекватным при стабильном соматическом состоянии индивида в течение 24 ч, предшествующих смерти, без клинических данных о ее причине [1, 4, 7, 8].

ВС – одна из превалирующих причин смерти в развитых странах [3, 4, 8]. В США от ВС ежегодно погибают 0,1-0,2% взрослого населения [3], что в абсолютных цифрах составляет, по разным источникам, от 250 тыс. до 500 тыс. случаев [1, 3]. Во всем мире за год скорострительно умирают >7 млн. человек [3]. При ВС чаще всего встречаются случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), т.е. смерти от остановки сердца [1, 3].

В психиатрических стационарах ВСС составляет 5-7% внутригоспитальной летальности [9], что значительно выше, чем в популяции в целом [10-12]. Серьезным фактором риска (ФР) избыточной смертности у психически больных считается прием антипсихотических лекарственных средств [1, 11, 14-18].

С начала 60-х годов было опубликовано много сообщений о ВСС психически больных, лечившихся

нейролептиками [2, 11, 19-21]. Наиболее приемлемое объяснение этому факту – кардиотоксичность антипсихотиков, особенно при назначении высоких доз [2, 14].

Сообщения об отдельных клинических случаях являются полезными, указывая на потенциальную проблему, однако оценка степени риска требует проведения крупных экспериментальных или фармако-эпидемиологических исследований [1]. Подобные работы проводились в разные годы в странах Европы и в США [4, 15, 21, 23]. При этом четко выявлено существенное повышение риска ВСС у лиц, получавших типичные антипсихотики.

К настоящему времени имеется много публикаций, подтверждающих тот факт, что среди лиц, лечившихся нейролептиками по поводу психических заболеваний, частота ВСС значительно выше, чем у пациентов, не принимавших антипсихотических препаратов [12, 16, 18, 21, 22, 24]. Однако наиболее сенсационными стали результаты многолетнего исследования Ray WA, опубликованные в 2009г [23]. Изучение большого контингента больных, принимавших типичные и атипичные нейролептики, в сравнении с контролем показало, что при антипсихотической терапии наблюдается существенное (в ~2 раза) и дозозависимое повышение риска ВСС. При этом по своим кардиотоксическим побочным эффектам (ПЭ) атипичные нейролептики, в лучшем случае, не безопаснее, чем типичные.

Последний вывод оказался полной неожиданностью [26], поскольку атипичные нейролептики считались более

безопасной лечебной альтернативой [22, 24, 26, 27] и стали быстро заменять препараты первого поколения в клинической практике [5, 23].

Основным, наиболее частым механизмом ВСС, в т.ч. связанной с приемом антипсихотиков, является развитие тяжелых нарушений желудочкового ритма (НЖР) [3-5, 28, 29, 31, 32], обусловленных электрической нестабильностью миокарда [14, 33].

Истинное распространение начальных аритмий неизвестно, поскольку обычно проходит несколько минут между коллапсом и оценкой ритма [1]. По данным [29], записи, полученные во время эпизодов ВСС, демонстрировали желудочковые аритмии в ~85% случаев. Наиболее часто (80%) регистрируются тахикардии – желудочковые тахикардии (ЖТ), трансформирующиеся в фибрилляцию желудочков (ФЖ) [3, 7, 19, 30].

Одним из наиболее опасных видов НЖР является так называемая полиморфная ЖТ или «пируэт-тахикардия» («torsade de pointes» – TdP), которая часто имеет преходящий характер, но ~1/3 случаев приводит к ФЖ, а у одного из 10 пациентов вызывает ВС [4, 7, 30, 34, 35]. TdP и ее предиктор – удлиненный интервал QT на ЭКГ [5, 10, 17, 26, 3, 36] – являются показателями электрической нестабильности миокарда [33].

TdP в основном непредсказуема [10, 28], но все же определенные ФР можно установить. Среди них: преклонный возраст; женский пол; брадикардия; врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT); электролитные нарушения (особенно у больных с нарушениями питания); патология сердца: главным образом гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), малая фракция выброса (ФВ), ишемия миокарда); существенные отклонения от нормы зубца T; неблагоприятные взаимодействия антипсихотиков с другими лекарствами, прямо или косвенно влияющих на величину интервала QT, а также приводящих к брадикардии или нарушающих чувствительность миокарда к катехоламинам; различные мутации генов, кодирующих ионные каналы кардиомиоцитов (КМЦ); стресс, эмоциональные и физические перегрузки, внезапный шок [10, 13, 19, 24, 28, 37-40].

Почти все наблюдавшиеся пациенты имели хотя бы 1 ФР, а у 73% из них было ≥ 2 таких ФР [38]. Подобную картину наблюдали также в других исследованиях [39]. Большинство случаев лекарственно индуцированной TdP было при назначении ≥ 2 препаратов и гораздо меньше при монотерапии [11, 26].

При нейролептическом лечении изменения ЭКГ наблюдаются у ~25% пациентов, преимущественно у лиц с предсуществующей патологией сердца [6].

В связи с антипсихотическими препаратами из показателей ЭКГ более или менее углубленно изучалось только удлинение интервала QT [1]. Все лекарственные средства центрального действия удлиняют интервал QT, зачастую клинически значимо, и именно поэтому проблема лекарственно индуцированного СУИ QT в психиатрии стоит наиболее остро [41]. Как показали многочисленные исследования, прием антипсихотических препаратов приводит у части пациентов к заметному удлинению интервала QT [3, 13, 17, 20, 36, 42, 43], особенно у пожилых лиц [44], как правило, дозозависимому [5, 24, 43].

На ЭКГ интервал QT включает периоды деполяризации и реполяризации [19, 28, 45]. Так как его величина обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (ЧСС) [45], интервал QT обычно корректируется

с учетом последнего. В результате получается скорректированный по ЧСС интервал QT (QTc) [34]. Для расчета наиболее часто используется формула Bazett H. C.: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [28, 36].

Интервал QTc обычно составляет ~400 мс; величины <440 мс считаются нормальными, а значения QTc >450 мс мужчин или 460 мс у женщин свидетельствуют об его удлинении [10, 19, 28, 34].

Общепринято, что предельное значение 500 мс указывает на существенно повышенный риск развития таких аритмий, как TdP [5, 10, 34]. Другими словами, интервал QTc является суррогатным маркером риска аритмий, в т.ч. ятрогенных (так называемых проаритмий) [4, 5, 14, 19, 32, 36]. Прогрессирующее удлинение интервала QT на повторных ЭКГ служит предупреждающим сигналом [46], а удлинение интервала QTc на ≥ 60 мс по сравнению с исходной величиной (до начала приема лекарственных средств) должно вызывать настороженность [19]. Однако также существует мнение о низкой прогностической специфичности увеличения QTc для прогноза возможности развития TdP [26, 27, 31, 45].

Однако считается, чем больше интервал QTc, тем выше риск возникновения TdP либо других серьезных аритмий [1]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) удлинение QTc повышало относительный риск ВСС в 2-4 раза [35].

Важно четко представлять себе, что удлинение интервала QT – это всего лишь предупреждение о возможности развития TdP и ВСС, а не риск как таковой [5, 10, 31, 45]. Это значит, что удлинение интервала QT не есть безвариантный предвестник TdP [4, 5, 25, 31]. Последняя встречается значительно реже, чем СУИ QT [2, 5, 10]. По мнению некоторых авторов [5, 47], не существует прямых доказательств того, что наличие лекарственно индуцированного удлинения интервала QT непосредственно ассоциируется с увеличением риска TdP и ВСС.

Напротив, в серии многочисленных публикаций доказывалась связь между назначением антипсихотиков и триадой: СУИ QT- TdP- ВСС [1, 10, 11, 23, 25, 32].

По-видимому, правы те исследователи, которые полагают, что вероятность перехода эффекта удлинения интервала QT в аритмию мультифакторна, т.е. для появления аритмии нужна комбинация ряда условий [1, 40]. Проаритмическая реакция на воздействие антипсихотиков наблюдается только у особо чувствительных (предрасположенных) пациентов [2, 32, 40]. Эта предрасположенность может быть обусловлена генетическими повреждениями функции ионных каналов КМЦ [4, 48] или нарушениями печеночных механизмов метаболизма лекарств [3, 24, 34, 40, 49].

Полученные данные свидетельствуют о том, что 5–10% лиц, у которых лекарственные препараты вызывают TdP, имеют скрытые мутации в одном из генов, ответственных за врожденный СУИ QT [4, 5, 10, 48, 50].

Нейролептики способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы (Ikr), натриевые каналы и кальциевые каналы L-типа, вызывая функциональную недостаточность всех ионных каналов сердца [51]. Однако в отклонениях интервала QT, вызываемых лекарственными препаратами, прежде всего задействованы каналы быстрого калиевого тока (IKr) [3, 10, 13, 25, 30], кодируемые геном HERG [4, 5, 25, 50]. Многие антипсихотики блокируют Ikr, в т.ч. и на генетическом

уровне [4, 13, 25, 32, 50], и замедляют реполяризацию [2, 5, 19, 23, 24, 50], что приводит к удлинению сегмента S–T и зубца T, а, следовательно, интервала QTc [19, 25, 42, 43, 52]. Причем склонность вызывать СУИ QT и проаритмии у различных нейролептических средств разная [2, 5, 19, 42].

В последнее время появились разнообразные методические рекомендации по контролю соматического здоровья лиц, которым назначены антипсихотические препараты [40, 53, 54]. Прежде всего, необходимо тщательно контролировать кумулятивную дозу всех получаемых пациентом антипсихотических препаратов, включая те, которые вводятся в случае необходимости, пересчитывая ее в хлорпромазиновый или в галоперидоловый эквивалент [28].

Результаты мониторинга состояния сердца следует оценивать в контексте общего состояния здоровья, в особенности возможных нарушений обмена [12, 18, 24, 28, 36]. Больные, у которых уже диагностировано заболевание сердца или выявляются ФР его возникновения, нуждаются в усиленном контроле их соматического состояния [14, 24, 27, 28].

Перед назначением антипсихотических препаратов следует снять ЭКГ [5, 26, 28, 40, 52] и регулярно повторять ЭКГ-исследование по ходу лечения [18, 26, 36, 37, 55]. Параллельно необходимо контролировать содержание электролитов в сыворотке крови [14, 18, 24, 40].

Обеспечение безопасности сердца должно стать неотъемлемой частью клинической работы [28]. Необходим системный подход с разделением пациентов на группы по длительности интервала QT [40].

Выбор антипсихотиков для каждого пациента должен быть строго индивидуальным [2, 13, 20, 34, 36, 40], исходя из соотношения пользы препарата для больного и опасности его ПЭ [10, 17-19, 24, 55].

Существуют рекомендации избегать высоких доз нейролептиков и проводить лечение в режиме монотерапии, исключая возможные неблагоприятные метаболические взаимодействия препаратов [11, 26, 36].

Осведомленность врачей о риске серьезных осложнений со стороны сердца при нейролептической терапии поможет удерживать количество случаев ВСС, вызванной антипсихотическими препаратами, на минимальном уровне [28, 38].

Литература

1. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 35-44.
2. Royal College of Psychiatrists. The Association between Anti-psychotic Drugs and Sudden Death. Council Report CR 57. London 1997.
3. Sovari AA, Kocheril AG, Baas AS. Sudden Cardiac Death. 2011. *emedicine. medscape.com/article/151907-overview*.
4. Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2007-12.
5. Witche HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic Drugs, Cardiac Arrhythmia, and Sudden Death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58-77.
6. Michaud K, Letsta MM, Fellmann F, Mangin P. Molecular autopsy of sudden cardiac death: from postmortem to clinical approach. *Med Suisse* 2008; 4(164): 1590-3.
7. Myerberg RJ. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *A Text Book of Cardiovascular Medicine*. New York: WB Saunders 1997. 742-79.
8. Priori SG, Alliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
9. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 515-22.
10. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
11. Herxheimer A, Heali D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs: High doses and combinations of certain drug are best avoided. *BMJ* 2002; 325: 1253-4.
12. Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(5): 342-5.
13. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010; 5(1): 97-104.
14. Frassati D, Tabib A, Lachaux B, et al. Hidden Cardiac Lesions and Psychotropic Drugs as a Possible Cause of Sudden Death in Psychiatric Patients: A Report of 14 Cases and Review of the Literature. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 100-5.
15. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070.
16. Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, et al. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(5): 743-51.
17. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl 1): 3-14.
18. Narang P, El-Rafai M, Parlapalli R, et al. Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients. *Psychiatry (Edmont)* 2010; 7(10): 25-9.
19. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649-71.
20. Olsen KM. Pharmacologic agents associated with QT interval prolongation. *J Fam Pract* 2005; Suppl: 8-14.
21. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Int Med* 2004; 164: 1293-7.
22. Coffey S, McNicholl IR. Antipsychotics and Sudden Cardiac Death. *HIV Med Q Res Brief* 2009.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35.
24. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR 138. London 2006.
25. Van Noord C, Sturkenboom MC, Straus SV, et al. Non-cardiovascular drugs that inhibit HERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. *Heart* 2011; 97(3): 215-20.
26. Lieberman JA, Merrill D, Parameswaran S. APA Guidance on the Use of Antipsychotic Drugs and Cardiac Sudden Death. http://www.omh.state.ny.us/omhweb/advisories/adult_antipsychotic_use_attachment.html
27. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 6: 5-10.
28. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs. Part 2: Monitoring and prevention. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 100-9.
29. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, et al. The epidemiology of out-of-hospital "sudden" cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 235-45.
30. Killeen MJ. Antipsychotic-induced sudden cardiac death: examination of an atypical reaction. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(3): 249-52.
31. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 32-45.

32. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-22.
33. Podrid PhJ, Kowey PR. Handbook of cardiac arrhythmia. Baltimore: Williams a. Wilkins 1996; 459.
34. Meyer FP, Geller JC. QT-Interval-Verlängerung durch Pharmaka. Kardiotoxizität von Arzneimitteln. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004 – <http://medafarm.ru>.
35. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, et al. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population. A review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Int Med* 2004; 164: 943-8.
36. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 85-95.
37. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier JM. Cardiological monitoring of antipsychotic-treated patients: evaluation and evolution of a hospital protocol. *Encephale* 2008; 34(5): 467-76.
38. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de points induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(3): 171-6.
39. Vieweg WW, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implication in the elderly. *Drugs Aging* 2009; 26(12): 997-1012.
40. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q.* 2003; 74(3): 291-306.
41. Van de Kraats GB, Slob J, Tenback DE. Reduction of prolonged QTc-interval related risks with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice. *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49(1): 43-7.
42. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 62-9.
43. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
44. Mackin P, Young AH. QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(11): 1386-91.
45. Bouman WH, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Adv Psychiatr Treat* 2002; 8: 49-58.
46. Rautaharju PM, Zhang ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 12: 1211-8.
47. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, et al. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000; 355: 1825.
48. Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-74.
49. Kutscher EC, Carnahan R. Common CYP450 interactions with psychiatric medicines: A brief review for the primary care physician. *S D Med* 2006; 59(1): 5-9.
50. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
51. Crumb WJ, Beasley C, Thornton A, et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Presented at the 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting. Acapulco, Mexico 1999.
52. Brett AS. Neuroleptics and Sudden Cardiac Death. *J Watch Gen Med* 2009. [general-medicine.jwatch.org>cgi/content/full/2009](http://general-medicine.jwatch.org/cgi/content/full/2009)
53. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334-49.
54. Taylor D, Paton C, Kerwin R, eds. *The Maudsley 2005–2006 Prescribing Guidelines* (8th edn). London: Taylor a. Francis 2005.
55. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009; 360(3): 294-6.

МИУВ Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО ПП

МИУВ является крупным учебным, научным и методическим центром, реализующим образовательные программы дополнительного и послевузовского профильного образования. Наши преподаватели – кандидаты и доктора медицинских наук, чл.-корр. и академики, заслуженные врачи России, лауреаты Государственных премий и премий Правительства Москвы и РФ.

Профессиональная переподготовка и повышение квалификации:

- врачей;
- провизоров;
- мед. сестер.

- Интернатура, ординатура, аспирантура.
- Различные формы обучения с отрывом и без отрыва от работы.
- Гибкая система скидок для корпоративных клиентов.
- Выдаются дипломы государственного образца.

г. Москва, Волоколамское шоссе, д.11
 E-mail: info@mgupmed.ru
 Веб-сайт: mgupmed.ru
 Телефон: 8(499)750-01-11,
 добавочный: 68-97

Основы диагностики ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины

Поддубская Е. А.^{1,2*}, Мамедов М. Н.¹

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

В обзоре представлены данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об эпидемиологии сахарного диабета (СД), медико-социальной значимости и экономических потерях, связанных с его осложнениями. Показано, что диагностика ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) является важным этапом первичной профилактики СД 2 типа (СД-2). Наряду с этим показано, что РНУО являются независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В статье приведены данные, что в дебюте СД-2 больные имеют метаболические нарушения, которые опережают развитие первых клинических проявлений СД. Обоснована необходимость ранней диагностики РНУО, т. е. на этапе доклинической проявлений СД. В статье приведены

результаты мета-анализов и крупномасштабных исследований по СД и предиабету, которые убедительно показали, что диагностика патологических состояний гипергликемии только по уровню глюкозы крови натощак приводит к недооценке истинной распространенности предиабета. Рассмотрены методы диагностики, которые на ранних этапах позволят распознать существующие нарушения углеводного обмена.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Поступила 10/09-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 83-89

Evidence-based principles of early diagnostics of carbohydrate metabolism disturbances in the internal disease practice

Poddubskaya E. A.^{1,2*}, Mamedov M. N.¹

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

This review presents the World Health Organization (WHO) data on diabetes mellitus (DM) epidemiology, medical and social consequences, and economic losses due to DM complications. It is demonstrated that the diagnostics of early carbohydrate metabolism disturbances (ECMD) is an important component of Type 2 DM (DM-2) prevention. At the same time, it is known that ECMD are an independent risk factor of cardiovascular disease (CVD). At early stages of DM-2, metabolic disturbances precede first clinical manifestations of diabetes. The importance of early (preclinical) diagnostics of ECMD is emphasised.

The authors present the results of meta-analyses and large studies on DM and prediabetes, which have clearly demonstrated that pathological hyperglycemia cannot be diagnosed based only on fasting glucose levels, as this would underestimate the actual prevalence of prediabetes. Relevant methods of early ECMD diagnostics are described.

Key words: early disturbances of carbohydrate metabolism, cardiovascular disease, diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 83-89

Сахарный диабет – эпидемия с серьезными социальными и экономическими последствиями. В последние годы СД приобрел масштабы “неинфекционной эпидемии”. По мнению экспертов, число лиц с СД будет увеличиваться с 250 млн. в настоящий момент до 380 млн. к 2025г [1]. По данным Государственного регистра России на январь 2009г зарегистрировано млн. больных СД, т.е. ~3% населения. Согласно прогнозу эпидемиологов в России к 2025г количество больных СД увеличится и может составить 12 млн. [2].

Проблема СД является приоритетной для здравоохранения, в связи с тем, что затрагивает лиц широкого возрастного диапазона и приводит к длительной утрате здоровья и ранней смерти больных. По данным ВОЗ в структуре заболеваний, приводящих к инвалидности, СД занимает первое место и третье – по смертности [3].

Возраст больных на момент дебюта этого заболевания постепенно становится меньше, в развивающихся странах, максимум выявления СД приходится на возраст 45-64 лет по сравнению с группой ≥65 лет в развитых странах. Отмечено тревожное повышение риска СД 2 типа (СД-2) у молодых людей, подростков и детей [4].

Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями, приводящими к инвалидности, снижению социальной активности и низкому качеству жизни (КЖ), большей частой ранней смертности. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с СД-2 в 4 раза выше по сравнению с лицами без него. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД-2 являются макрососудистые осложнения, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ), доля которых в структуре общей смертности (ОС) достигает 65% [5].

По данным экспертов ВОЗ, на борьбу с СД в различных странах расходуется от 2,5% до 15% годового бюджета системы здравоохранения, а косвенные затраты на эти цели в 5 раз выше. Общие прямые расходы системы здравоохранения на СД во всем мире для людей в возрасте 20-79 лет оцениваются 153–286 млрд. долл. США.

По данным исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [6], проведенного в Великобритании на основании анализа 3488 историй болезни пациентов со средним возрастом – 52,4 года средняя ежегодная стоимость стационарного лечения осложнений составила:

- Ампутации – 13 680 долл. США
- ИМ без смертельного исхода – 1 825 долл. США
- Инсульт без смертельного исхода – 3 805 долл. США
- Удаление катаракты – 2 497 долл. США
- Лечение сердечной недостаточности – 1 041 долл. США.

Была оценена стоимость лечения пациентов в зависимости от уровня гликированного гемоглобина в крови (HbA1c) [7]; показано, что при увеличении HbA1c с 6% до 10% затраты на лечение пациентов возрастали на 1205 долл. США.

Экономический груз СД по данным Американской Диабетической Ассоциации (АДА) составляет не менее 45 млрд. долл. США в виде прямых расходов на лечение и 47 млрд. долл. США не прямых расходов за счет снижения производительности труда [8]. Большая часть убытков от потери трудоспособности (~70%) у больных СД обусловлена стойкой нетрудоспособностью.

Проблема СД в России также представляет собой тяжелый экономический груз. В 2003г прямые медицинские затраты на лечение СД в России составили 249,07 млрд. рублей (8,5 млрд. долл. США). Поскольку количество больных СД увеличивается, то становится очевидным и рост ежегодных расходов [9].

Ранние нарушения углеводного обмена (РНУО): определение и распространенность. Современная эпидемия СД-2 является лишь верхушкой айсберга, которую чаще всего привыкли видеть эндокринологи. Развитию СД-2 предшествуют скрытые от внимания практических врачей РНУО.

Согласно техническому отчету ВОЗ, в понятие РНУО входят нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН); в последние годы эти состояния объединяют в термин предиабет [10]. В настоящее время в Международную классификацию болезней (МКБ-10) внесены отклонения результатов от нормы глюкозо-толерантного теста *per os* (ОГТТ) (код R 73.0) и гипергликемия неуточненная (код R 73.9), однако в ней отсутствует предиабет или РНУО, как самостоятельная нозологическая единица. В связи с этим в листе уточненных диагнозов амбулаторной карты больного, РНУО остаются неучтенными и больных этой группы не ставят на диспансерный учет.

По данным эпидемиологических исследований в мире 314 млн. человек имеют предиабет (8-14% во взрослой популяции) и по прогнозам через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит – 500 млн. [11].

Результаты Фремингемского исследования показали, что наличие НТГ повышает риск развития СД-2. При этом НТГ также значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем даже в большей степени, чем артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХС).

По данным европейских экспертов распространенность НТГ составляет от 10% до 25%. В большинстве популяций взрослых лиц НТГ встречается в 2 раза чаще по сравнению с НГН. Распространенность НТГ, диагностированной на основании постпрандиальной гипергликемии (ПГ), у женщин выше, чем у мужчин. Число лиц с предиабетом среди взрослого населения, в частности с НТГ, в 2 раза больше по сравнению с числом больных СД-2. По прогнозу, в ближайшие 20 лет, эта тенденция будет сохраняться.

Результаты Российского, одномоментного, эпидемиологического исследования в отдельно взятом г. Чебоксары в 2009г с участием 1800 человек (чел.) в возрасте 30-69 лет продемонстрировали, что распространенность НТГ составляет 4,5% [12, 13].

Предиабет и сердечно-сосудистый риск. Одной из причин повышенного сердечно-сосудистого риска (ССР) при СД-2 считают хроническую гипергликемию, особенно ПГ. Мета-анализ результатов 20 исследований [14,15] с общим числом наблюдений 95783 чел. [16] без СД, показал, что при ПГ 7,8 ммоль/л (пороговое значение) характерно увеличение риска развития ССЗ в 1,58 раза.

Согласно европейским рекомендациям по лечению СД, предиабета и ССЗ ПГ является более надежным маркером ССР, чем гликемия натощак и позволяет выявить повышенный ССР у пациентов с нормальной гликемией натощак (уровень доказательности А; класс I). Особенно высокий ССР при нарушениях обмена глюкозы отмечен у женщин (уровень доказательности В; класс II) [17]. Это заключение в рекомендациях было сделано экспертами после оценки имеющейся доказательной базы, посвященной изучению влияния ПГ и гликемии натощак на ССР и жесткие конечные точки. С этой целью проанализированы крупные эпидемиологические исследования, мета-анализы в отношении этой проблемы.

В японском исследовании Funagata Diabetes Study при анализе выживаемости при СД был сделан вывод о том, что НТГ, но не гипергликемия натощак является фактором риска (ФР) ССЗ [18]. Финские ученые также продемонстрировали, что НТГ является независимым ФР развития ССЗ и преждевременной ОС и сердечно-сосудистой смертности [19]. В другом исследовании Chicago Heart Study (12 тыс. мужчин без СД-2), было установлено, что у белых мужчин с бессимптомной гипергликемией (гликемия через 1 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л), риск сердечно-сосудистой смерти был выше, чем у мужчин с низкой ПГ (<8,9 ммоль/л) [20]. Убедительным подтверждением связи между НТГ и повышенным риском ИБС являются результаты исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), объединившим результаты 10 европейских когортных исследований [21,22]. Было обнаружено значительное увеличение смертности у пациентов с НТГ, в то время как у пациентов с нарушенной и нормальной гликемией натощак смертность не отличалась. Вместе с тем многофакторный анализ показал, что высокая гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой позволяет предсказать ОС, ССЗ и ишемическую болезнь сердца (ИБС), тогда как гипергликемия натощак сама по себе не имеет предсказательного значения.

По данным российского проспективного исследования относительный 3-летний риск возникновения ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения

Таблица 1

Нормогликемия	Частота НУО у лиц с ФР ССЗ и ИБС		
	НТГ	НГН	СД
39%	22%	10%	15%
44,4%	17,7%	8,3%	29,7%
43%	31%	6%	20%

(ОНМК) в группе, стандартизованный по возрасту, полу, систолическому артериальному давлению (САД) НТГ+НГН был в 2,5 раза выше, чем у лиц с нормогликемией. Относительный риск развития СД-2 у пациентов с НТГ в 6 раз выше, чем у пациента с нормальной толерантностью к глюкозе и в 12 раз выше при сочетании НТГ и НГН [23]. У лиц с НТГ относительный риск ОС в 1,48 раза выше, чем в норме, причем относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) повышается в 1,66 раза [23]. По данным этого же автора, риск развития СД-2 при наличии НГН в 4,7 раза выше, чем при нормальной толерантности к глюкозе.

Таким образом, повышение риска ССО наблюдается уже на предиабетическом уровне гликемии [24-28].

Группа риска для выявления РНУО. В алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД от 2011г четко обозначены группы высокого риска, в которых в первую очередь должны диагностироваться РНУО. В эту группу входят лица в возрасте >45 лет, с избыточной массой тела (ИЗМТ) и ожирением (Ож), индексом МТ (ИМТ) ≥ 25 кг/м², с семейным анамнезом СД (родители или сибсы с СД-2), низкой физической активностью (НФА), НГН или НТГ в анамнезе, гестационным СД или рождением крупного плода в анамнезе, АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., или медикаментозной антигипертензивной терапией – АГТ), с ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровнем триглицеридов (ТГ) $\geq 2,82$ ммоль/л, синдромом поликистозных яичников, наличием ССЗ [29].

Особый интерес представляет АГ являющаяся одной из частых причин обращения в учреждения первичного здравоохранения. По данным британских ученых только 39% пациентов, страдающих АГ, имеют нормальную толерантность к глюкозе, тогда как у 10% выявляется НГН, у 22% – НТГ. В исследовании, проведенном в ГНИЦ ПМ, было показано, что у 37% пациентов с АГ диагностируется НТГ, из них у 32% выявляются все основные компоненты метаболического синдрома (МС) [30].

В последние годы в связи с разработкой диагностических основ МС, интерес к РНУО заметно вырос, поскольку предиабет входит в число основных компонентов МС. При диагностике МС необходимо проведение ОГТТ, т.к. в 60% случаев у лиц с НТГ уровень гликемии натощак находится в пределах нормы [31].

В таблице 1 представлены данные о частоте НУО при ССЗ и дислипидемии (ДЛП).

Методы скрининга и диагностики РНУО. Выявление РНУО должно быть комплексным и поэтапным. Диагностика РНУО включает три основных подхода:

- Измерение глюкозы в венозной крови с целью выявления нарушений гомеостаза глюкозы.
- Использование демографических и клинических характеристик и лабораторных показателей для

оценки вероятности развития СД-2.

- Применение вопросников для анализа наличия и выраженности этиологических факторов СД-2.

Различные стратегии позволяют повысить чувствительность ценой специфичности и наоборот. Ложный диагноз может оказаться проблемой только при использовании первого подхода, который позволяет, в лучшем случае, выявить недиагностированный СД, тогда как две другие стратегии предполагают оценку риска, и их результаты являются основанием для изменения образа жизни [32]. Применение последних двух подходов является первичными затратными, эффективными методами на диспансерно-поликлиническом этапе, что позволит добиться следующих целей:

- Идентифицировать пациентов с предполагаемыми метаболическими нарушениями: с Ож, АГ или отягощенным наследственным анамнезом по СД-2.
- Выявить пациентов группы высокого риска СД-2.
- Определить группы пациентов с ССЗ.
- Выделить пациентов, которым показано проведение ОГТТ.

В алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2011г обозначены группы, в которых должны во время скрининга учитываться возраст начала скрининга, частота обследования (таблица 2) [33].

Важно определить конкретную модель скрининга, предполагающую использование определенного диагностического теста, обладающего высокой валидностью в выявлении НУО.

ВОЗ называет ОГТТ «золотым» стандартом для проведения скрининга, т.к. его выполнение всем участникам позволяет выявить лиц с НГН, изолированным НТГ и сочетанием НТГ+НГН, а также больных СД-2. Однако в реальной клинической практике при скрининге ОГТТ используется редко из-за повышения материальных затрат и времени необходимых для его проведения.

Использование модели, основанной на диагностике НУО только по ГПН (критерии ВОЗ 2006), приводит к потере почти трети лиц с РНУО, т.к. в общей структуре РНУО 28,8% приходится на изолированные формы НТГ. Не представляется возможным определить лиц с сочетанием НТГ + НГН, а, как известно, оно является неблагоприятным в плане риска развития СД-2, более того определение только ГПН приводит к тому, что почти у каждого пятого пациента СД-2 остается не диагностированным [23]. В связи с этим применение модели, предусматривающей ОГТТ у лиц, у которых обнаружена НГН, целесообразно. Именно эта модель рекомендована в алгоритмах помощи больным СД в РФ 2009 [34].

В последние годы с позиции доказательной медицины вызывает интерес модель для скрининга,

Таблица 2

Скрининг пациентов для выявления РНУО

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой взрослый	С ИМТ >25кг/м ² + 1 из ФР	При нормальном результате 1 раз в 3 года. Лица с предиабетом 1 раз в год
>45 лет	С нормальной МТ и отсутствием ФР	При нормальном результате 1 раз в 3 года
Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или ОГТТ с 75г глюкозы		

Таблица 3

Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997, 2003)

Категории	Организация	Критерии, ммоль/л (мг%) (венозная плазма)
Нормальная регуляция гликемии	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак <6,1 (110) + 2-часовая ПГ <7,8 (140)
	ADA, 1997	Гликемия натощак <6,1 (110)
	ADA, 2003	Гликемия натощак <5,6 (100)
НГН	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак ≥6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,8 (126)
	ADA, 1997	Гликемия натощак ≥6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак ≥5,6 (100) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)
НТГ	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак <7,0 (126) + 2-часовая ПГ ≥7,8 (126) и <11,1 (200)
Нарушение гомеостаза глюкозы	ВОЗ, 1999	НГН или НТГ
	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак ≥7,0 (126) или 2-часовая ПГ ≥11,1 (200)
	ADA, 1997	Гликемия натощак ≥7,0 (126)
СД	ADA, 2003	Гликемия натощак ≥7,0 (126)

2-часовая ПГ – 2-часовая постприанальная гликемия (1 ммоль/л = 18 мг/дл). НТГ может быть диагностировано только с помощью ОГТТ

предложенная российскими учеными, заключающаяся в проведении ОГТТ всем лицам у которых ГПН >5 ммоль/л. Преимущества этой модели были продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, выполненном среди взрослого населения двух районов Московской области (n=2638). Результаты этого исследования показали, что риск выявления НТГ (по второй точке ОГТТ) возрастает при ГПН >5 ммоль/л, в связи с этим предлагается проведение ОГТТ у лиц с ГПН >5,0 ммоль/л. Применение данной модели, по мнению авторов, позволит упростить процедуру скрининга, т.е. не проводить ОГТТ у 23,3% обследуемых и выявить максимальное число лиц с РНУО. Исследование показало, что такая модель обладает высокой чувствительностью (99%), специфичностью (100%), прогностической ценностью отрицательного (100%) и положительного результатов (99,9%) по выявлению РНУО и СД [23].

Впервые снизить пороговое значение гликемии натощак в качестве критерия диагностики предиабета предлагала ADA – с 6,1 до 5,6 ммоль/л. Однако это предложение было подвергнуто критике и пока не принято экспертами ВОЗ, которые рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных в 1999г.

Возможно, в ближайшем будущем с учетом имеющихся данных и появлением новых результатов проспективных исследований диагностические пороговые уровни гликемии для выявления РНУО будут пересмотрены.

Метод выполнения ОГТТ. Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы. Наиболее простым методом диагностики НУО является измерение уровня глюкозы натощак в цельной капиллярной крови. В то же время уровни глюкозы крови натощак и HbA1c (интегральный показатель гликемии за последние 2-3 мес.) не позволяют оценить колебания гликемии после еды или нагрузки глюкозой. Определить индивидуальную толерантность к глюкозе невозможно без ОГТТ.

Правила проведения ОГТТ приведены в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2011г, согласно которым ОГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (>150 г углеводов в сут.) и обычной ФА. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

ОГТТ не проводится: на фоне острого заболевания и на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.) [33].

У здоровых лиц через 15–20 мин после приема глюкозы наблюдается увеличение концентрации глюкозы в крови, которое достигает своего максимума к первому часу (между 30 и 60 мин). После этого начинается снижение уровня глюкозы, которое ко второму часу наблюдения (120 мин) или снижается до исходной цифры (тощачевого уровня), или падает ниже исходного уровня. К третьему часу уровень глюкозы в крови достигает исходного уровня. Первый подъем уровня глюкозы после нагрузки отражает силу рефлекторного раздражения симпатических нервов, возникающего при попадании глюкозы в пищеварительный тракт. Дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в крови, как правило, связано с быстротой всасывания

Таблица 4

Шкала прогнозирования СД-2 в ближайшие 10 лет Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)

1. Возраст		
<45 лет	0 баллов	
45-54 лет	2 балла	
55-64 года	3 балла	
>65 лет	4 балла	
2. ИМТ		
<25 кг/м ²	0 баллов	
25-30 кг/м ²	1 балл	
>30 кг/м ²	3 балла	
3. Объем талии		
Мужчины		Женщины
<94 см	<80 см	0 баллов
94-102 см	80-88 см	3 балла
>102 см	>88 см	4 балла
4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?		
Каждый день	0 баллов	
Не каждый день	1 балл	
5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?		
Делаете ли Вы физические упражнения по 30 мин каждый день или 3 часа в течение нед.?		
Да	0 баллов	
Нет	2 балла	
6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения АД		
Нет	0 баллов	
Да	2 балла	
7. Определяли ли у Вас когда-либо уровень сахара в крови выше нормы (на проф.осмотрах, во время болезни или беременности)		
Нет	0 баллов	
Да	5 балла	
Был ли у Ваших родственников СД-1 или СД-2?		
Нет	0 баллов	
Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры	3 балла	
Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок	5 баллов	
Результаты:		
Общее количество баллов _____		
Ваш риск развития СД-2 в течение 10 лет составил:		
Общее количество баллов	Уровень риска СД-2	
<7	Низкий риск	
7-11	Слегка повышен	
12-14	Умеренный	
15-20	Высокий риск	
>20	Очень высокий риск	

углеводов (определяемой, в частности, состоянием кишечной стенки) и функцией печени. У здорового человека концентрации глюкозы в крови через 1 ч после нагрузки на 50-75% превышает концентрацию глюкозы натощак. Нисходящая ветвь кривой отражает продукцию инсулина и зависит от функционального состояния парасимпатической нервной системы и функции поджелудочной железы. Этот отрезок кривой носит название гипогликемической фазы. Последняя точка на гликемической кривой, определяемая через 2,5-3 ч, а в случаях НТГ и через 3,5-4 ч отражает состояние системы утилизации глюкозы. В норме она должна быть равна или ниже на 10-15% величины тощаквой гликемии.

Существуют несколько диагностических категорий, установленных на основании результатов анализа

гликемии натощак и через 2 ч после ОГТТ. National Diabetes Data Group [33] и ВОЗ [35] выделили НТГ, которая занимает промежуточное положение между нормальным обменом глюкозы и СД. Эксперты ВОЗ рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных еще в 1999 г и пересмотренных новой группой экспертов ВОЗ в 2005 г (таблица 3).

Шкала прогнозирования Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). Большинство исследователей сходятся во мнении, что лабораторному тестированию должна предшествовать стратификация ФР, выполняемая путем ответа на вопросы анкеты. Для скрининга пациентов с высоким риском развития предиабета и СД следует использовать шкалу прогнозирования СД-2 FINDRISC, которая создана на основании Финского проспективного

исследования. Для определения степени риска развития СД необходимо ответить на вопросы, связанные антропометрическими данными, семейным анамнезом, уровнем АД и особенностью питания и образа жизни. Показатели сведены в таблицу, им присвоены разные баллы, после суммирования, которых может быть определена степень риска СД (таблица 4). Проведение анкетирования позволяет выделить из общей популяции группу высокого риска развития НУО для осуществления последующих диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Наряду с этим применение шкалы прогнозирования позволит предсказать 10-летний риск развития СД-2 с точностью 85% [36].

Заключение

Распространенность СД во всем мире достигла больших масштабов и продолжает неуклонно расти. В связи с этим выявление РНУО и их коррекция приобретает большое значение в общетерапевтической практике.

Литература

- Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 (suppl. 5): I-85.
- Dedov II, Shestakova MV, Maksimov MA. Federal target program "Diabetes Mellitus". National standards for the provision of care to patients with diabetes mellitus. Guidelines. М.:Media Sfera 2002;88s. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. Методические рекомендации М.: Медиа Сфера 2002; 88с).
- Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus and hypertension. Izdatel' MIA, Moscow 2006, p. 6-9. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА, Москва 2006; 6-9).
- Cockram CS, Tong PCY. The burden of type 2 diabetes: epidemiological evaluation. *Medikografiya* 200; 26 (1): 8-18. Russian (Cockram C.S., Tong P.C.Y. Бремя сахарного диабета 2 типа: эпидемиологическая оценка. Медикография 2004; 26(1): 8-18).
- Shevchenko OP, Praskurnichy EA, Shevchenko AO. Metabolic sindrom. M: Reafarm, 2004. p.141. Russian (Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.:Реафарм 2004; 141 с).
- Stratton IM, Adler AI, Neil AW, et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Propective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- Bjork S. The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54(Suppl 1):S13-8.
- American Diabetes Association: Costs of Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association 1993.
- Krysanov IS. Pharmacoeconomics of diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2009; 1:42-7. Russian (Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика 2009; 1: 42-7).
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19: 1-17.
- Are we ready to treat the metabolic syndrome? The first congress of "prediabetes" and the Metabolic Syndrome, Germany. *Obesity and metabolism* 2005; 3 (5): 53-5. Russian (Готовы ли мы лечить метаболический синдром? Первый конгресс по «предиабету» и метаболическому синдрому, Германия. Ожирение и метаболизм 2005; 3(5): 53-5).
- Evdokimova AA, Mamedov MN, Shalnova SA, et al. Assessing the prevalence of risk factors and determination of total cardiovascular risk in a random sample of urban men and women. *Preventive Medicine* 2010; 2: 3-8. Russian (Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. и др. Оценка распространенности факторов риска и определение суммарного сердечно-сосудистого риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. Профилактическая медицина 2010; 2: 3-8).
- Tokareva ZN, Mamedov MN, Deev AD, et al. The prevalence and features of the metabolic syndrome in an adult urban population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 1: 10-4. Russian (Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 1: 10-4).
- Novoa F, Boronat M, Saavedra P, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2388-93.
- Dzhellinger P. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular risk. *Mellitus diabet.*-2004, 23 (2): 4-8. Russian (Джеллингер П. Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск. Сахарный диабет 2004; 23(2): 4-8).
- Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
- Treatment of diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007; 4: 71-99. Russian (Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 4: 71-99).
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22(6): 920-4.
- Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 1770-80.
- Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163-9.
- The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-17.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.

23. Dreval AV, Misnikova IV, Barsukov IA. New approach to screening for early detection of disorders of carbohydrate metabolism problems of Endocrinology, 2011; 1:80-5. Russian (Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Проблемы эндокринологии 2011; 1: 80-5).
24. Demidova TU. Obesity and insulin resistance. Difficult Patient 2006; 7: 25-8. Russian (Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. Трудный пациент 2006; 7: 25-8).
25. Engelgau MM, Narayan KM, Herman W.H. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(10): 1563-80.
26. Eschwege E, Charles MA, Simon D. From policemen to policies: what is the future for 2-h glucose? The Kelly West Lecture, 2000. Diabetes Care 2001; 24: 1945-50.
27. Stout RW. Glucose tolerance and ageing. J R Soc Med 1994; 87: 608-9.
28. Zimmet P. Prediabetes a global snapshot. 1st Int. Congress on Prediabetes and The Metabolic Syndrome. Berlin 2005, abstract.
29. Mamedov MN. Guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Izdatel Multiprint. Moscow 2004; 37-44: 52-3. Russian (Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. Изд-во Мультипринт Москва 2004; 37-44, 52-3).
30. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, N.J: John Wiley; 2004.
31. The Russian national guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Cardiovascular therapy and prevention, 2007; 6 (6) (suppl. 2):4-5. Russian (Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6): 4-5, приложение 2).
32. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, et al. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. Diabetes Technol Ther 2004; 6: 874-82.
33. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. 4th Edition. Moscow 2009. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. Издание четвертое. Москва 2009).
34. Diabetes mellitus. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes mellitus. 5th edition. 2011; (Suppl 3). Russian (Сахарный диабет. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-ый выпуск 2011; 3 приложение).
35. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
36. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003; 26: 725-31.

Последипломное образование врачей в ФГБУ «Государственный Научно-Исследовательский Центр Профилактической Медицины» Минздравсоцразвития России

Отдел последипломного образования ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России проводит на договорной основе следующие циклы тематического усовершенствования для врачей:

«Формирование здорового образа жизни» — с 01.10 по 16.10.2012 г. (72 часа) для руководителей и врачей Центров здоровья.

«Профилактика хронических неинфекционных заболеваний» — с 22.10 по 06.11.2012 г. (72 часа) для руководителей и врачей Центров, отделений и кабинетов медицинской профилактики.

«Формирование здорового образа жизни» — с 05.11 по 20.11.2012 г. (72 часа) для руководителей и врачей Центров здоровья.

«Базовые аспекты нарушения ритма

и проводимости» — с 08.11 по 23.11.2012 г. (72 часа — обучение бесплатное).

«Актуальные вопросы современной кардиологии» — с 26.11 по 27.12.2012 г. (144 часа) для врачей-кардиологов (сертификационный — продление сертификата).

Возможно дистанционное обучение в реальном режиме времени.

Объявления и дополнительная информация о циклах на сайте: www.gnicpm.ru в разделе «Обучение».

По вопросам обучения обращаться к руководителю отдела последипломного образования Кукушкину Сергею Кузьмичу, тел./факс: 8 (499) 553-68-81, эл.почта: SK_kukushkin@gnicpm.ru

Владимир Иванович Маколкин



23 августа 2012 года на 81-м году жизни скоропостижно скончался выдающийся терапевт и кардиолог, чл.-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор Владимир Иванович Маколкин.

В. И. Маколкин родился 5 октября 1931г в г. Саранске. В 1955г он окончил I МОЛМИ

им. И. М. Сеченова, и вся его дальнейшая жизнь была связана с Факультетской терапевтической клиникой этого института, получившей в 1965г имя В. Н. Виноградова. В 1955-1957гг. Владимир Иванович обучался в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии, по окончании которой поступил в аспирантуру, затем был избран на должность ассистента, с 1966 по 1968гг. являлся доцентом этой кафедры.

В 1961г В. И. Маколкиным была защищена кандидатская, а в 1968г докторская диссертация, посвященная клиническим аспектам применения векторкардиографии. С 1968г и до последних дней своей жизни он был профессором кафедры факультетской терапии. В 1977г Владимир Иванович возглавил Факультетскую терапевтическую клинику им. В. Н. Виноградова и кафедру факультетской терапии и оставался руководителем в течение 27 лет. В 2011г В. И. Маколкину одному из первых в университете было присвоено звание почетного заведующего кафедрой Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Тематика научных исследований проф. Маколкина всегда отличалась большой широтой интересов. В. И. Маколкину было свойственно стремление к обобщениям, поиску закономерностей течения внутренних болезней, определению их стадийности и различных клинических «масок» заболеваний.

Кардиология стала для Владимира Ивановича особенно любимой областью внутренней медицины. Многие годы В. И. Маколкин увлеченно изучал изменения электрической активности сердца при различных заболеваниях. Плодом его многолетних исследований и обобщения огромного клинического опыта стали монографии «Электрокардиография и векторкардиография в диагностике пороков сердца» (1973г), «Предсердная электрокардиография» (1973г) и др.

Длительное время В. И. Маколкин работал над проблемой функциональной патологии сердца.

Итогом работы в данном направлении явились монографии «Нейроциркуляторная дистония в практике терапевта» (1985г) и «Нейроциркуляторная дистония» (1995г).

В последние годы особое внимание Владимира Ивановича привлекали такие проблемы кардиологии, как некоторые звенья патогенеза начальных стадий артериальной гипертонии с использованием новейших методов диагностики. Этим вопросам посвящены монографии «Гипертоническая болезнь» (2000г), «Микроциркуляция в кардиологии» (2004г), «Метаболический синдром» (2010г).

Всю жизнь Владимир Иванович оставался увлеченным педагогом; он стремился сохранить лучшие отечественные традиции обучения внутренней медицине в условиях ее неизбежной специализации. В. И. Маколкин является соавтором учебника «Внутренние болезни» для медицинских ВУЗов, выдержавшего шесть изданий и удостоенного премии Правительства РФ (2002г). В 1990г в издательстве «Мир» учебник «Внутренние болезни» был издан на английском языке.

Перу В. И. Маколкина принадлежат более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищены 12 докторских и 72 кандидатские диссертации. Более 20 лет он возглавлял специализированный Ученый совет по защите докторских диссертаций, являлся членом правления Всероссийского научного общества кардиологов, Российского научного общества терапевтов, членом редколлегии журналов «Кардиология», «Сердечная недостаточность», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» и ряда других. Владимир Иванович был также избран членом Совета старейшин при Ученом совете Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Среди учеников проф. Маколкина – не только практически все сегодняшние сотрудники факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, но и сотни врачей по всей России. Для многих тысяч пациентов Владимир Иванович был прекрасным врачом, щедро отдававшим им свои знания, огромный клинический опыт и любовь.

Светлая память о прекрасном человеке, враче, педагоге и ученом, Учителе Владимире Ивановиче Маколкине навсегда сохранится в благодарных сердцах его учеников, пациентов.

Редакционная коллегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» выражает глубокое соболезнование родным и близким Владимира Ивановича Маколкина в связи с тяжелой утратой. Мы скорбим вместе с вами.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала – www.roscardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

[Научная деятельность](#)

[Новости](#)

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация «10 трудностей при подготовке научной статьи», в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в Российский кардиологический журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.roscardio.ru/ru/news/item/141-prezentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>

[Анонсы](#)

[Текущий номер](#)

[Архив](#)

НОВЫЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

С января 2012 г в Российском кардиологическом журнале были введены новые «Правила публикации авторских материалов». Данная статья информирует читателей об этих изменениях и посвящена разъяснению некоторых вопросов, возникающих у авторов или авторских коллективов при подаче рукописей в журнал.

<http://www.roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc/item/65-pravila-dlya-avtorov-v-vio.html>

[Анонсы](#)

[Текущий номер](#)

[Архив](#)

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

Всем научным статьям, принятым в журнал присваивается уникальный номер, и их авторы могут в интерактивном режиме следить за продвижением материала внутри Редакции. Разделы: Опубликованные статьи, Принятые к публикации в текущем номере, Принятые к публикации в следующем номере, На рецензии или рассматриваются.

<http://www.roscardio.ru/ru/shnformation-from-edition-rjc.html>

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Журнал	Цена подписки на 2013 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	630,00 руб.	<input type="checkbox"/> Через издательство (для индивидуальных подписчиков)*
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	840,00 руб.	<input checked="" type="checkbox"/> Через агентства (индивидуальные или предприятия и организации)
Российский кардиологический журнал + Кардиоваскулярная терапия и профилактика	1470,00 руб.	

*Оформление подписки возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

<http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html>

К 60-летию со дня рождения профессора Яна Львовича Габинского



9 октября 2012г Яну Львовичу Габинскому – главному кардиологу Уральского Федерального округа (УрФО) и Свердловской области, директору Уральского института кардиологии, исполняется 60 лет. Ян Львович талантливый ученый, создавший свою научную школу, яркая, творческая личность, врач-кардиолог, на счету которого сотни спасенных жизней.

Габинский Ян Львович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, зав. кафедрой внутренних болезней Уральской медицинской академии, Действительный член РАЕН, член президиума Российского кардиологического общества, главный кардиолог УрФО и Свердловской области, директор Уральского института кардиологии.

Яном Габинским создана научная школа, которая занимается разработкой новых методов диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца. Под его руководством защищено более 30 диссертаций.

Габинским Яном Львовичем создан Уральский институт кардиологии, который является одним из ведущих научно-практических кардиологических центров. Результаты работы института по лечению больных острым инфарктом миокарда сопоставимы с показателями в клиниках Европы и США. С апреля 2012г Яну Львовичу Габинскому присвоен статус ведущего эксперта России по кардиологии Национальной Медицинской Палаты.

Габинский Ян Львович создал Уральский кардиологический журнал, в котором публикуются научные статьи и практические рекомендации для врачей-кардиологов, а также оригинальные работы молодых специалистов. Он является главным редактором этого журнала.

Новаторские идеи Я. Л. Габинского: конвейерный замкнутый цикл лечения больных инфарктом

миокарда; автоматизированная сетевая история болезни, внедренная в 1991г впервые в России; биофизические методы контроля гемостаза у кардиологических больных; лаборатория биодеградируемых стентов; лаборатория лечения острого инфаркта миокарда стволовыми клетками и др., тиражируются во многих крупных городах страны.

Являясь сторонником конституционных прав россиян на доступную и бесплатную медицинскую помощь, профессор Габинский на примере деятельности руководимого им Уральского института кардиологии доказал возможность оказания высокоспециализированной кардиологической медицинской помощи бесплатно для жителей Свердловской области.

Ян Габинский – человек творческий. Он является автором более 250 научных трудов, трех монографий, Им написана публицистическая книга «Кардиограмма судьбы», рассказывающая о становлении кардиологии на Урале.

Ян Габинский – поэт и композитор, автор трех музыкальных дисков. Им создан «Гимн кардиологов России», который принят съездом кардиологов страны.

Профессор Габинский награжден орденом «За пользу отечеству» им. В. Н. Татищева, орденом Знаком «Звезда Славы Отечества», орденом Екатерины Великой, дипломами Всероссийского научного общества кардиологов, в т. ч. за создание гимна Российских кардиологов.

За выдающиеся заслуги в науке и реализацию их в практической деятельности Габинскому Я. Л. Европейским научным медицинским обществом присвоено звание почетного Ученого Европы, он удостоен звания «Почетный кардиолог России».

От имени российских кардиологов, а также редколлегии научно-практического рецензируемого медицинского журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» поздравляем Габинского Яна Львовича с юбилеем! Желаем ему здоровья, счастья и процветания Уральской кардиологии, одним из создателей которой является Ян Габинский.