

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.rosccardio.ru

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

Информация о подписке: www.rosccardio.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
"МК-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 6'2012 / Vol.11 6'2012

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиаишвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Драпкина О. М. (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)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Маколкин В. И. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов 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)

Шляхто 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: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Головунина И. С., Мухарлямов Ф. Ю.,
Рассулова М. А., Иванова Е. С.
4
Применение циклических и силовых нагрузок при
гипертенической болезни

Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Палаткина Л. О.,
Зятенкова Е. В., Балахонova Н. П., Ивашкин В. Т.
9
Розувастатин у пациентов с артериальной
гипертензией и дислипидемией: влияние на
микроциркуляцию и свойства пульсовой волны

Ишемическая болезнь сердца

Артамошина Н. Е., Бондар К. Ю., Белая О. Л.,
Байдер Л. М., Куроптева З. В.
16
Антиокислительные свойства симvastатина
у больных ишемической болезнью сердца
с дислипидемией

Бочкарева Е. В., Александрович О. В.,
Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К., Кучерявая Н. Г.,
Озерова И. Н., Метельская В. А.
23
Антиишемический эффект метопролола и риск
развития нарушений углеводного обмена
у больных стенокардией

Носков С. М., Заводчиков А. А., Евгеньева А. В.,
Лаврухина А. А., Чаморовский А. Н.,
Прокопенко О. Н., Поletaева В. С.
29
Значение уровня физической активности
в вазомоторной функции эндотелия и жесткости
сосудистой стенки

Рузанов И. С., Шитиков И. В., Титков И. В.,
Глухов Е. А., Санбаев А. К., Журавель М. С.,
Олейник А. О.
33
Клиническая эффективность реканализации
хронических окклюзий коронарных артерий
билатеральным способом

Острый коронарный синдром

Харченко М. С., Эрлих А. Д., Косенков Е. И.,
Масенко В. П., Грацианский Н. А.
38
Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов
по шкале GRACE повышает точность оценки
риска кровотечений у неинвазивно леченных
больных с острым коронарным синдромом

Цереброваскулярные заболевания

Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В.,
Ступин В. А., Бolevich С. Б., Свищева С. П.,
Орлова А. С., Комаров А. Н., Орлов В. А.,
Аброськина О. В., Елисеев Е. В., Сохова О. А.,
Богатырева М. Д.
44
Современные концепции лечения пациентов
с сосудистой коморбидностью
Часть 1. Коррекция тканевого энергoдефицита

Хроническая сердечная недостаточность

Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Чилингарян А. Л.
50
Сравнительная оценка влияния модуляторов
ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
на функциональные параметры правых
отделов сердца и прогноз больных с тяжелой
систолической хронической сердечной
недостаточностью

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Golovunina I. S., Mukharlyamov F. Yu.,
Rassulova M. A., Ivanova E. S.
4
Multiple-set resistance exercise in essential arterial
hypertension

Drapkina O. M., Korneeva O. N., Palatkina L. O.,
Zyatenkova E. V., Balakhonova N. P., Ivashkin V. T.
9
Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and
dyslipidemia: effects on microcirculation and pulse
wave parameters

Coronary heart disease

Artamoshina N. E., Bondar K. Yu., Belaya O. L.,
Bayder L. M., Kuropteva Z. V.
16
Antioxidant effects of simvastatin in patients with
coronary heart disease and dyslipidemia

Bochkareva E. V., Alexandrovich O. V.,
Bardybakhin P. Yu., Butina E. K., Kucheryavaya N. G.,
Ozerova I. N., Metelskaya V. A.
23
Antiischemic effects of metoprolol and the risk of
carbohydrate metabolism disturbances in angina
patients

Noskov S. M., Zavodchikov A. A., Evgenyeva A. V.,
Lavrukhina A. A., Chamorovskyi A. N.,
Prokopenko O. N., Poletaeva V. S.
29
Physical activity, vasomotor endothelial function, and
arterial stiffness

Ruzanov I. S., Shitikov I. V., Titkov I. V., Glukhov E. A.,
Sanbaev A. K., Zhuravel M. S., Oleynik A. O.
33
Clinical effectiveness of bilateral recanalization of
chronic coronary artery occlusion

Acute coronary syndrome

Kharchenko M. S., Erlikh A. D., Kosenkov E. I.,
Masenko V. P., Gratsianskyi N. A.
38
Adding cystatin C to the GRACE scale improves the
prediction of bleeding complications in non-invasively
treated patients with acute coronary syndrome

Cerebrovascular disease

Rumyantseva S. A., Oganov R. G., Silina E.
V., Stupin V. A., Bolevich S. B., Svishcheva S.
P., Orlova A. S., Komarov A. N., Orlov V. A.,
Abroskina O. V., Eliseev E. V., Sokhova O. A.,
Bogatyрева M. D.
44
Modern treatment strategies in patients with vascular
comorbidity
Part 1. Correcting tissue energy deficiency

Chronic heart failure

Adamyan K. G., Tumasyan L. R., Chilingaryan A. L.
50
Comparative effects of renin-angiotensin-aldosterone
system modulators on right heart function and
prognosis in patients with severe systolic chronic heart
failure

Клинический случай

Шептулина А. Ф., Драпкина О. М., Корнеева О. Н.
Случай идиопатического рецидивирующего
геморрагического перикардита

56

Clinical case

Sheptulina A. F., Drapkina O. M., Korneeva O. N.
A case of idiopathic recurrent haemorrhagic pericarditis

Эпидемиология и профилактика

Аскарров А. Р., Нелаев В. С., Руднева Л. Ф.,
Шалаев С. В.
Факторы риска неблагоприятного сердечно-
сосудистого прогноза у больных облитерирующим
атеросклерозом артерий нижних конечностей

58

Epidemiology and prevention

Askarov A. R., Nelaev V. S., Rudneva L. F.,
Shalaev S. V.
Risk factors of adverse cardiovascular prognosis
in patients with peripheral artery disease

Манойлов А. Е.

63

Manoylov A. E.
Physicians' assessment of the high blood pressure risk
and their attitude towards the prevention of arterial
hypertension

Оценка риска повышенного артериального
давления и отношение врачей к профилактике
гипертензии

Мнение по проблеме

Шайдук О. Ю., Таратухин Е. О.
Патогенетическая терапия сердечной
недостаточности: бета-адреноблокаторы

68

Opinion upon problem

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.
Pathogenetic therapy of heart failure: beta-
adrenoblockers

Сулимов В. А., Мороз Е. В.
Резистентность к антитромбоцитарным
препаратам у больных ишемической болезнью
сердца

71

Sulimov V. A., Moroz E. V.
Antiplatelet drug resistance in patients with coronary
heart disease

Таратухин Е. О.

78

Taratukhin E. O.
Arterial hypertension and coronary heart disease:
the place of angiotensin II receptor antagonists

Артериальная гипертензия и ишемическая
болезнь сердца: место антагонистов рецепторов
ангиотензина II

Корнеева О. Н., Драпкина О. М.
Как избежать гепатотоксичности при
назначении статинов у пациентов с ожирением
и сопутствующей патологией печени? Фокус
на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты
и аторвастатина

81

Korneeva O. N., Drapkina O. M.
How to avoid statin hepatotoxicity in patients with
obesity and liver disease? Focus on the combination
of ursodeoxycholic acid and atorvastatin

Обзоры литературы

Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Шептулина А. Ф.
Статины и сахарный диабет: риск и польза

85

Literature reviews

Drapkina O. M., Korneeva O. N., Sheptulina A. F.
Statins and diabetes mellitus: risks and benefits

Палаткина Л. О., Корнеева О. Н., Драпкина О. М.
Окислительный стресс — роль в патогенезе
хронической сердечной недостаточности,
возможности коррекции

91

Palatkina L. O., Korneeva O. N., Drapkina O. M.
Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic
heart failure, and potential methods of correction

Некролог

Шугушев Хасан Хаталович

95

Obituary

Khasan Kh. Shugushev

Юбилей

Оганов Рафаэль Гегамович

96

Jubilees

Rafael G. Oganov

Аронов Давид Меерович

97

David M. Aronov

Информация

X российская научная конференция
с международным участием «Реабилитация
и вторичная профилактика в кардиологии»

98

Information

X Russian Research Conference with international
participation "Rehabilitation and Secondary Prevention
in Cardiology"

Юбилейная Всероссийская научно-практическая
конференция «Неинфекционные заболевания
и здоровье населения России»

99

Jubilee All-Russian Conference "Noncommunicable
Disease and Population Health in Russia"

Научно-практическая конференция
с международным участием «Кардиоваскулярная
профилактика и реабилитация 2013»

100

Research and Clinical Conference with International
Participation
"Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2013"

Перечень материалов, опубликованных в журнале
«Кардиоваскулярная терапия и профилактика»
в 2012 году

101

Articles published in "Cardiovascular therapy and
prevention" 2012

Применение циклических и силовых нагрузок при гипертонической болезни

Головунина И. С.^{1*}, Мухарлямов Ф. Ю.², Рассулова М. А.², Иванова Е. С.³

¹ФГБОУ ВПО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма»; ²ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗ г. Москвы; ГУ ³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». Москва, Россия

Цель. Изучить влияние занятий на силовых и циклических тренажерах на состояние больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (стд.).

Материал и методы. У 40 пациентов в возрасте 45–55 лет с основным диагнозом ГБ II стд. проводили физическую реабилитацию с включением физических тренировок (ФТ) на силовых тренажерах: в контрольной группе (ГК) после подъема груза рабочие мышцы полностью расслаблялись и груз быстро опускался; в основной (экспериментальной) группе (ЭГ) больные, поднимая груз, расслабляли рабочие мышцы не полностью и опускали груз медленнее, что приводило к большему образованию лактата и появлению боли в мышцах. Использовались следующие методы исследования: эргоспирометрия, объемная компрессионная осциллометрия и силовые тесты.

Результаты. Нормализация артериального давления (АД), повышение сократительной способности миокарда и общей работоспособности – в ЭГ были более выраженными ($p < 0,05$), т.к. максимальные нервно-мышечные напряжения являются наибольшим стимулом для активизации выброса в кровь гормонов во время и после тренировки.

Заключение. Применение в комплексе циклических и силовых тренажеров оказывает существенный эффект у больных ГБ II стд.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, физическая реабилитация, циклические и силовые тренажеры.

Поступила 08/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 4-8

Multiple-set resistance exercise in essential arterial hypertension

Golovunina I. S.^{1*}, Mukharlyamov F. Yu.², Rassulova M. A.², Ivanova E. S.³

¹Russian State University of Physical Education, Sports, Youth, and Tourism; ²Moscow Research and Clinical Centre of Medical Rehabilitation and Sports Medicine; ³M. F. Vladimirovskiy Moscow Regional Clinical Research Institute. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of the multiple-set resistance exercise on the functional status of patients with Stage II essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. In total, 40 patients with Stage II EAH, aged 45-55 years, took part in the physical rehabilitation programme, including exercise training on the resistance exercise machine. In the control group, weight lifting was followed by the complete relaxation of involved muscle groups and, therefore, a fast weight lowering. In the main group, the muscle relaxation after weight lifting was only partial, with a slower weight lowering, which resulted in increased lactate production and muscle ache. Ergospirometry, volumetric compression oscillometry, and resistance tests were used.

Results. Blood pressure normalization, myocardial contractility increase, and exercise capacity improvement were more pronounced in the main group ($p < 0,05$), as a greater extent of neuromuscular strain stimulates the hormone production both during and after the exercise session.

Conclusion. The complex multiple-set resistance exercise programme demonstrated a marked beneficial effect in patients with Stage II EAH.

Key words: essential arterial hypertension, physical rehabilitation, multiple-set resistance exercise machines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 4-8

В настоящее время при физической реабилитации (ФР) больных гипертонической болезнью (ГБ) все шире начинают использовать современные тренажеры, оснащенные специальными приборами для контроля состояния кардиореспираторной системы в режиме индивидуально подобранных, дозированных, ступенчато возрастающих физических нагрузок (ФН) [5,6]. Поэтому использование таких тренажеров в лечебной физкультуре (ЛФК) перспективно для больных ГБ. В связи с этим возникает необходимость в разработке инновационных методов и оптимизации

программ ФР, основанных на комплексном применении ФН на циклических тренажерах и силовых тренажерах для больных ГБ, что и определило актуальность данного исследования.

Целью исследования было разработать программу ФР с использованием циклических и силовых тренажеров для больных ГБ II стд.

Для реализации цели исследования необходимо решить следующие задачи:

– Изучить и проанализировать вопросы содержания ФР по проблеме ФР пациентов с ГБ.

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: 8-916-360-28-08

E-mail: irinka81-05@mail.ru

[*Головунина И. С. – ст.н.с. кафедры ЛФК, массажа и реабилитации, ²Мухарлямов Ф. Ю. – руководитель отдела, ²Рассулова М. А. – заместитель директора по лечебной работе, ³Иванова Е. С. – доцент кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации факультета усовершенствования врачей].

- Разработать программу ФР больных ГБ II стд. с использованием циклических и силовых тренажеров.
- В педагогическом эксперименте оценить эффективность разработанной программы.

При ГБ задачами ФР являются стабилизация артериального давления (АД) на оптимальном для пациента уровне, повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН), развитие адаптивных возможностей организма с целью достижения максимально высокого уровня качества жизни (КЖ): уменьшение симптомов заболевания, числа внеочередных обращений к врачу и госпитализаций на фоне антигипертензивной терапии (АГТ), а также увеличение физических возможностей пациентов.

Материал и методы

Под наблюдением находились пациенты в возрасте 45-55 лет (мужчины и женщины) с основным диагнозом ГБ II стд., которые были рандомизированы на 2 группы (гр.) (в каждой по 10 мужчин и 10 женщин): экспериментальную (ЭГ) (n=20), в которой проводились тренировки на циклических и силовых тренажерах по системе «ИЗОТОН», гр. контроля (ГК) (n=20), в которой ФР осуществлялась по классической программе занятий с полным расслаблением работающей мышцы при опускании груза.

По основным клиническим признакам гр. были сопоставимы.

Перед началом ФР после стабилизации клинического состояния, а также в конце каждого периода всем больным проводили следующие обследования:

- объемную компрессионную осциллометрию (ОКО) АПКО-8-РИЦ – компьютерное исследование гемодинамики с определением 22 параметров, в т.ч. систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), ударного объема (УО), сердечного выброса (СВ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и т.д.;
- нагрузочную пробу – спироэргометрию (СЭМ), во время которой одновременно оценивается функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, уровень физической работоспособности и т.д.;
- двигательные тесты выполняли после выписки из стационара на 2 и 3 периодах ФР на силовых тренажерах. Больные последовательно выполняли 10 упражнений на силовых тренажерах, на которых впоследствии тренировались. Перед выполнением каждого упражнения больные отдыхали в положении сидя в течение 5 мин. Нагрузка увеличивалась до максимально переносимого или появления общепринятых критериев прекращения пробы. В ходе каждого из тестов измеряли исходные показатели – АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили постоянный мониторинг ЭКГ с регистрацией 12 стандартных отведений на 12-канальном электрокардиографе (ЭКГ).

Для оценки полученных результатов использован метод статистического анализа t-критерий Стьюдента.

Больной начинал проходить восстановительные мероприятия в условиях стационара. На постельном режиме – 1-2 сут. больные получали только медикаментозную

терапию, с помощью которой снижают САД с 200 до 165 ± 5 мм рт.ст. и ДАД со 110 до 95 ± 5 мм рт.ст.

Занятия назначались после компенсации гемодинамики (после снижения АД < 165 ± 5 мм рт.ст.) и исчезновения жалоб, имеющихся при кризе; проходили в зале, оборудованном циклическими и силовыми тренажерами. Что касается циклических нагрузок, а также медикаментозной терапии, то в обеих гр. методы их применения были идентичны. Отличие между программами ФР заключалось в методике применения нагрузок на силовых тренажерах. Пациенты ЭГ тренировались по системе «ИЗОТОН», которая состояла в применении статодинамических упражнений [3]. В ГК занятия на силовых тренажерах проходили по традиционной программе ФР, во время которой не предусматривалось значительного утомления мышц и интенсивных болевых ощущений в них.

Исследование проводилось в 3 этапа. I этап начинали в стационаре (10-12 сут.). После выписки пациенты продолжали заниматься амбулаторно 2-3 раза в нед. (4 мес.) – II этап. Что касается III этапа, то он начинался при следующих показаниях к переводу: отсутствие осложнений, негативных изменений на ЭКГ во время занятий, способность выполнять 2 круга упражнений на всех силовых тренажерах. Длительность всего курса составляла в среднем 70 занятий.

Критериями дозирования нагрузок были исходное состояние и последующая динамика физической работоспособности, АД, субмаксимальной возрастной ЧСС. АД измерялось перед занятием, тотчас после ФН, после восстановления ЧСС (~1-2 мин), а также в конце тренировки.

На I этапе ФР после стабилизации гемодинамики все больные начинают заниматься на циклических тренажерах. На протяжении всех трех периодов ФР различия в методиках циклических тренировок в исследуемых гр. не было. Занятия ЛФК у больных на стационарном этапе включали лишь тренировки на велоэргометре (ВЭМ) и тредмиле (ТМ). Занятие начиналось с нагрузки на ВЭМ, величина которой составляла 50% от пороговой, которая определялась во время СЭМ. Тренировочный уровень ЧСС определялся как 60% от максимального возрастного. Время работы на ВЭМ на подготовительном периоде от 5-7 до 10 мин, скорость – 50-60 об/мин.

После восстановления ЧСС и АД больной приступал к работе на тренажере ТМ. Скорость ходьбы в среднем составляла 3,0-3,5 км/час, угол наклона 0-3°, продолжительность – 10-12 мин.

На II этапе (амбулаторное лечение) нагрузка на ВЭМ составляла 60-65% от пороговой мощности, определенной при повторной СЭМ, скорость – 60-70 об/мин, продолжительность – 12-15 мин. Тренировочная ЧСС составляла 60-65% от максимальной возрастной.

Вслед за нагрузкой на ВЭМ выполняли упражнения на силовых тренажерах. Особенностью занятий ЭГ было то, что каждое упражнение выполнялось до сильного болевого ощущения или неспособности преодолеть сопротивление. Нагрузка определялась как 50% от максимума, показанного во время двигательных тестов. Перед пациентами стояла задача выполнить с рабочим усилием упражнение на силовом тренажере в течение 40 сек (в начале этапа) и 60 сек (в конце этапа) в медленном темпе. Во время подъема груза пациент выдерживал паузу 2-3 сек, после чего груз медленно опускался, а мышцы работали в уступающем режиме. Количество повторений за 40-60 сек работы на тренажере было не принципиальным. Главное то, что пациент должен был выполнять последние движения, прилагая

Таблица 1

Динамика показателей состояния сердечно-сосудистой системы по АПКО

Исследуемая группа	Показатель	Ед. изм.	До ФР	После I этапа	После II этапа	После III этапа
ЭГ (n=20)	САД	мм рт.ст.	159,2 ± 4,3	153,6 ± 3,4*	143,3 ± 3,1*	129,2 ± 3,5*
	ДАД	мм рт.ст.	94,4 ± 2,9	88,9 ± 2,4*	82,2 ± 2,3*	73,3 ± 1,8*
	ЧСС _{покоя}	уд/мин	85,2 ± 3,4	84,8 ± 2,8	80,1 ± 2,3*	74,2 ± 3,5*
	УО	мл	74,8 ± 2,9	76,0 ± 2,3	77,4 ± 3,4*	87,9 ± 2,9
	ОПСС	дин. *см-5*сек	3392,9 ± 32,6	3353,4 ± 28,8	3219,1 ± 113,0*	2127,8 ± 43,3*
ГК (n=20)	САД	мм рт.ст.	160,0 ± 4,3	154,6 ± 3,4*	147,8 ± 3,0*	136,1 ± 2,6*
	ДАД	мм рт.ст.	94,8 ± 2,7	89,0 ± 2,4*	83,8 ± 1,9*	78,8 ± 2,2*
	ЧСС _{покоя}	уд/мин	86,2 ± 3,1	85,6 ± 3,6	82,3 ± 3,4*	80,2 ± 2,1*
	УО	мл	74,5 ± 2,0	77,8 ± 1,3	81,0 ± 2,1*	81,3 ± 1,4*
	ОПСС	дин. *см-5*сек	3284,9 ± 44,5	3172,1 ± 31,1	3064,0 ± 23,2 *	2923,0 ± 24,0*
РЭГ-ГК					p < 0,05	p < 0,05

Примечание: * – p < 0,05, статистически значимые различия по отношению к значению до ФР. РЭГ-ГК – разница показателей между гр.

Таблица 2

Влияние силовых тренировок на изменение силы основных мышечных групп в основной и контрольной группах

	До начала II периода	После II периода	Эффект в %	После II периода	Эффект в %	С начала ФР, %
ЭГ						
Тест 1	41,3 ± 7,4	46,8 ± 7,5	13,3	56,5 ± 8,1*	20,9	37,0
Тест 2	46,3 ± 8,1	51,0 ± 8,6	10,3	60,6 ± 6,8	18,7	30,9
Тест 3	40,9 ± 7,9	49,9 ± 6,9	22,0	56,9 ± 7,2*	14,0	39,1
Тест 4	34,3 ± 9,1	42,9 ± 9,0	25,2	50,4 ± 9,3*	17,5	47,1
Тест 5	31,8 ± 4,8	41,5 ± 5,2	30,7	47,9 ± 5,7	15,4	50,8
Тест 6	45,0 ± 8,9	56,3 ± 7,5*	25,0	65,3 ± 8,0*	16,0	45,0
Тест 7	38,6 ± 8,5	45,6 ± 7,1*	34,3	48,3 ± 7,4*	12,3	50,8
Тест 8	44,0 ± 8,2	54,3 ± 6,2*	23,3	62,5 ± 7,2*	15,2	42,0
Тест 9	50,5 ± 8,4	60,0 ± 9,0	18,8	66,8 ± 8,8*	11,3	32,2
Тест 10	58,5 ± 8,8	66,1 ± 8,5	13,0	71,5 ± 6,9*	8,1	22,2
ГК						
Тест 1	38,7 ± 6,9	43,0 ± 6,6	11,0	50,6 ± 7,1*	17,7	30,7
Тест 2	46,0 ± 9,4	49,0 ± 9,0	6,5	58,0 ± 8,0	18,4	26,1
Тест 3	38,9 ± 7,8	46,4 ± 6,9	19,3	50,9 ± 7,0*	9,7	30,9
Тест 4	31,6 ± 9,1	38,1 ± 7,2	20,6	42,1 ± 6,9*	10,5	33,3
Тест 5	31,8 ± 6,0	39,8 ± 6,1	25,2	44,2 ± 6,1	11,3	39,3
Тест 6	44,0 ± 7,9	50,8 ± 7,5*	15,3	55,3 ± 7,9*	8,9	25,6
Тест 7	37,8 ± 7,3*	45,6 ± 7,4*	20,9	48,3 ± 7,3*	5,8	27,8
Тест 8	44,0 ± 6,0	50,0 ± 5,4*	13,7	55,0 ± 5,7*	10,0	25,0
Тест 9	50,1 ± 10,6	56,8 ± 10,2	13,2	60,5 ± 10,5*	6,6	20,7
Тест 10	58,3 ± 8,8	63,1 ± 8,7	8,4	65,5 ± 7,1*	3,8	12,4
pЭГ-ГК				<0,05		

Примечание: **Тест 1** – двигательный тест «жим от груди»; **Тест 2** – двигательный тест для мышц спины «верхняя тяга»; **Тест 3** – двигательный тест для брюшного пресса; **Тест 4** – двигательный тест с выпрямлением ног; **Тест 5** – двигательный тест со сгибанием ног; **Тест 6** – двигательный тест для икроножных мышц; **Тест 7** – двигательный тест для дельтовидных мышц; **Тест 8** – двигательный тест для трапециевидных мышц; **Тест 9** – двигательный тест «жим ногами»; **Тест 10** – двигательный тест «вертикальная тяга»; * – p < 0,05, статистически значимые различия по отношению к исходному значению.

максимальные усилия, т.к. именно это нервно-мышечное напряжение является наибольшим стимулом для активизации выброса в кровь гормонов во время и после тренировки [7]. Применялся метод круговой тренировки. Упражнения на крупные группы мышц чередовались с упражнениями на мелкие, что снимало возможные проблемы роста АД. Отдых между упражнениями на тренажерах заполнялся стретчингом и дыхательными упражнениями.

На II этапе увеличивается нагрузка на ТМ, которая завершала занятие. Скорость ходьбы составляла 4,5–5,0 км/час, а угол наклона до 5°, время увеличивалось от 12 до 15 мин.

На III этапе занятия проводятся по 40–60 мин 2–3 раза в нед. Нагрузка на ВЭМ составляла 75–85% от пороговой мощности, время – 15–20 мин, скорость 70–80 об/мин. При нагрузке на силовых тренажерах величину отягощения меняли, доводя постепенно до 70% от максимума.

Таблица 3

Изменение показателей СЭМ во время и после занятий на тренажерах

Группы	Показатель	До ФР	После I этапа	После II этапа	После III этапа
ЭГ (n=20)	Нагрузка (W)	48,4±1,9	51,8±4,3	70,3±7,6*	88,0±10,3*
	Время (мин)	7,5±1,2	9,8±1,5	11,7±1,1*	16,4±1,6*
	ЧСС _{макс} (уд/мин)	131,0±5,8	127,9±5,3	124,1±4,0	114,6±3,6*
	САД (мм рт.ст.)	156,4±9,6	153,1±8,5	151,4±6,9	145,1±6,7*
	ДАД (мм рт.ст.)	93,2±5,6	91,2±4,8	89,7±4,5	84,8±1,9*
	Потребление O ₂ (мл/мин)	1556,2±27,9	1638,9±51,2	2030,4±110,9*	2234,7±167,1*
	Кислородный пульс (мл)	13,8±1,9	14,0±1,7	15,3±1,1*	17,0±0,8*
	РЭГ-ГК			p< 0,05	p< 0,05
ГК (n=20)	Нагрузка (W)	49,2±1,1	50,7±5,0	66,7±7,5*	73,0±5,5*
	Время (мин)	7,6±1,4	9,6±1,4	11,0±1,2*	12,2±1,0*
	ЧСС _{макс} (уд/мин)	130,8±5,9	127,7±6,2	123,1±5,8	117,7±4,0*
	САД (мм рт.ст.)	156,2±9,6	154,8±9,2	153,7±8,6	150,3±7,5*
	ДАД (мм рт.ст.)	93,0±5,6	91,8±4,7	91,6±4,6	90,7±4,5
	Потребление O ₂ (мл/мин)	1556,9±28,0	1612,6±42,3	2009,0±88,5*	2106,4±86,8*
	Кислородный пульс (мл)	13,6±2,7	13,9±1,9	14,5±1,5*	15,7±0,5*
	РЭГ-ГК			p< 0,05	p< 0,05

Примечание: ЧСС_{макс}, ДАД_{макс} и САД_{макс} – максимальные значения ЧСС, САД и ДАД. * – p<0,05 статистически значимые различия внутри гр по сравнению с исходными показателями. РЭГ-ГК – разница показателей между гр.

На III этапе по мере адаптации организма больного к возрастающим нагрузкам параметры работы на ТМ также увеличивались, продолжительность ходьбы составляла 15-20 мин, скорость 5,5-6,0 км/ч при угле наклона 5-7°.

Результаты и обсуждение

Исследования средних значений АД по данным ОКО показали, что исходно (до прохождения ФР) показатели в ЭГ и ГК достоверно не различались (таблица 1).

У больных обеих гр. АД в покое достоверно снизилось уже после первого этапа ФР. Однако наиболее выраженное снижение АД произошло после второго и особенно после третьего этапа ФР, т.е. когда в ЭГ стали применяться статодинамические упражнения на силовых тренажерах по системе ИЗОТОН. Снижение АД в ЭГ было выражено достоверно (p<0,05) в большей степени, чем в ГК. Причину этого можно объяснить только тем, что в ЭГ методика занятий на силовых тренажерах отличалась применением статодинамических усилий, выполняемых до появления болей в мышцах. Подобные эффекты были описаны зарубежными коллегами при использовании сочетания циклической и силовой ФН в составе одной тренировки больных ГБ [3, 4].

Изучение динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных в покое с помощью метода ОКО в процессе трех этапов ФР свидетельствуют не только о снижении величины АД у больных, но также и об урежении ЧСС, увеличении УО и снижении ОПСС.

Все это указывает на улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы и проявление

экономизации ее деятельности, улучшение периферического кровообращения. Подобная реакция на сочетание циклических и силовых нагрузок наблюдалась в исследованиях [2,4]. Наблюдалось снижение АД за счет уменьшения ОПСС при силовой тренировке больных, но без статического компонента [1,3].

Следует отметить, что в настоящем исследовании показатели деятельности сердечно-сосудистой системы начали достоверно улучшаться лишь после второго этапа ФР, на котором больные начали заниматься на силовых тренажерах в статодинамическом режиме.

Реакция гемодинамики на повторные тесты в гр. больных существенно не различалась (таблица 2). В ЭГ отмечалась также менее выраженная реакция САД на максимальную силовую нагрузку после курса ФР, чего не наблюдалось в ГК (РЭГ-ГК p<0,05).

При нагрузках в тестовых упражнениях наблюдалась такая картина: сила мышц у пациентов в ГК возросла и достигла статистической достоверности незначительно, по сравнению с ЭГ, где прирост силы мышц был более выраженным, статистически высоко достоверным. Наибольший прирост в некоторых тестах был после II этапа, по сравнению с изменениями после III этапа. Это прослеживалось во всех упражнениях, кроме тестов 1 и 2 («жим от груди», «верхняя тяга») в обеих гр.

Изменение показателей СЭМ во время и после занятий на тренажерах представлено в таблице 3.

Все изученные показатели после III периода реабилитации улучшились в обеих гр. достоверно. Достоверные различия между ЭГ и ГК на III этапе имели место по всем показателям. После II этапа различия в изученных показателях между ЭГ и ГК

были достоверными по величине нагрузки, ее длительности, потреблению кислорода, кислородному пульсу и т.д. В ЭГ отмечалось существенное снижение ЧСС — со 131,0 уд/мин до 114,6 уд/мин, но оно достигает статистической значимости только после III этапа. Максимальные значения САД во время СЭМ при одновременном достоверном увеличении максимальной нагрузки также изменились в ходе ФР, но стали статистически достоверными лишь после III этапа — со 156,4 до 145,1 мм рт.ст. Что касается ДАД, то его показатели также изменились в ходе реабилитационных мероприятий, но стали статистически значимыми только для ЭГ после III этапа ФР. После III этапа в ГК продемонстрировано, что достоверно изменились все показатели (отмечены звездочкой), кроме ДАД.

Также после прохождения ФР у больных наблюдаемых гр. при повторной СЭМ повысилась мощность выполненной нагрузки: статистическая значимость достигнута после II этапа в обеих гр., на 81,8% в ЭГ с 48,4 до 88,0 Вт и на 48,4% с 49,2 до 73,0 Вт в ГК при одновременном увеличении рабочего времени.

Отмечается достоверное увеличение показателя потребления кислорода после II этапа, когда пациенты начали заниматься на силовых тренажерах, что свидетельствует о росте аэробных способностей исследуемых больных и способности организма обеспечить большую потребность тканей в кислороде при предельной активации функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Но в ЭГ были получены наиболее значимые сдвиги по сравнению с результатами в ГК.

По результатам проведенных исследований СЭМ наблюдалось и достоверное увеличение кислородного пульса. Этот показатель характеризует экономичность работы сердца. Чем он выше, тем эффективнее гемодинамика, т.к. доставка нужного количества кислорода обеспечивается при меньшем пульсе. В ЭГ этот показатель оказался выше (на 23,2%) по сравнению с ГК (на 15,4%) ($p < 0,05$).

Следует также отметить, что именно после II этапа наблюдается существенный прирост всех

показателей: статистически значимые различия между гр. ($p < 0,05$), что связано, по-видимому, с использованием силовых тренажеров. Причем в ЭГ этот прирост выражен наиболее отчетливо, что доказывает большую эффективность разработанной программы по сравнению с программой, по которой занимались пациенты ГК. Что касается динамики показателей сердечно-сосудистой системы, то значения САД и ДАД в ЭГ достигают статистической значимости после II этапа, а ЧСС_{макс} лишь после III этапа. В ГК ЧСС_{макс}, а также САД и ДАД становятся статистически значимыми к III этапу.

Было получено значительное увеличение ТФН у наблюдаемых после прохождения курса ФР в результате СЭМ, а также значительное увеличение значений максимального потребления кислорода. Увеличение обоих показателей составило ~ 20% по сравнению с начальными значениями. Увеличение аэробной способности также показали другие зарубежные коллеги [2,4].

Заключение

Проведенные исследования показали, что применение в комплексе циклических и силовых тренажеров оказывает существенный эффект у больных ГБ. В ГК после прохождения реабилитации уровень АД снизился, однако более значимые изменения были получены в ЭГ.

Использование статодинамических нагрузок [5, 7] более эффективно в ФР больных ГБ II стд., т.к. уровень АД снижается значительнее, чем при занятиях в ГК.

Исследования, проводимые в процессе педагогического эксперимента, показали, что у больных ЭГ в большей мере и достоверно ($p < 0,05$) увеличились показатели физической подготовленности, чем у пациентов ГК.

Применение реабилитации с мониторингом состояния кардиореспираторной системы помимо эффективности показало их безопасность у исследованных больных.

Литература

1. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251-9.
2. Erjaji AA, Anbais FH, Vank P, et al. Pulse pressure and baroreflex sensitivity in patients with essential hypertension. In *Optimální působení tělesné zátěže a výživy*. Hradec Králové : Univerzita Hradec Králové 2007; od s. 116-9.
3. Fagard RH, Hans H.Bjo. Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 326-31.
4. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 161-72.
5. Leuven KU. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prevent Cardiol* 2012; 19: 151-60.
6. Liadov K, Moukharliamov F, Smirnova M, Litviakova I. Physical rehabilitation at an arterial hypertension. *J Hypertens Mat. of 13 Eur meeting of hypertension*, Milan, Italy, 2003, p. 330-3.
7. Mjakinchenko E.B., Silujanov V.N. Recreative training by system ISOTON. M.: SportAkadempress 2001; 68 s.

Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*, Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В., Балахонова Н. П., Ивашкин В. Т.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

Цель. Определить показатели контурного анализа пульсовой волны (КАПВ) и микроциркуляции (МЦ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого риска (SCORE>5%), дислипидемией (ДЛП) и их изменения на фоне розувастатина в сравнении с аторвастатином.

Материал и методы. Были включены 82 пациента (средний возраст 53±10 лет) с АГ высокого риска (SCORE>5%), ДЛП, не имеющие строгих показаний к терапии статинами. Пациенты были рандомизированы на 2 сравнимые группы (гр.): I гр. (n=40, 51±10 лет), II (n=42, 52±10 лет). Пациенты I гр., помимо стандартной терапии АГ принимали аторвастатин, II – розувастатин. Исходно и спустя 5 нед. наблюдения, всем пациентам проводилась оценка МЦ с помощью конъюнктивальной биомикроскопии, КАПВ (АнгиоСкан-01). Определялись индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации (Alx), увеличение амплитуды пульсовой волны (АПВ).

Результаты. При КАПВ SI составило 5,87±2,05 м/с, RI 35,64±19,98%, среднее значение Alx, нормализованного для частоты пульса 75 уд./мин (Alx75) 41,21±14,56%, среднее значение центрального артериального давления (АД, Spa) 144,35±22,31 мм рт.ст. в гр. аторвастатина. SI 5,01±2,56 м/с, RI 37,01±14,65%, Alx75 41,23±14,35%, среднее значение центрального артериального давления (АД, Spa) 148,98±7,89 мм рт.ст. в гр. розувастатина. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались «А» и «В» типы ПВ, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов, значения Alx, а также Alx75 были положительными. На фоне терапии аторвастатином

и розувастатином достоверно снизились ΔSI , м/с -0,87 и -0,89, соответственно, более выраженное в гр. розувастатина. В обеих гр. отмечалось недостоверное снижение $\Delta RI\%$ -7,89 (в гр. аторвастатина) и -7,21 (в гр. розувастатина), $\Delta Alx\%$ -1,88 (в гр. аторвастатина) и -1,92 (в гр. розувастатина). АПВ увеличилась в 1,82±0,62 в гр. аторвастатина и 1,95±0,81 раз в гр. розувастатина. До лечения в обеих гр. отмечались патологические изменения сосудов МЦ глазного яблока, изменение артериовеноулярного коэффициента (ABK) 1:3, стаз крови и агрегация эритроцитов (АГЭ) III степени. На фоне терапии аторвастатином и розувастатином внутрисосудистые изменения – АГЭ, кровоток, подвергались обратному развитию, что можно объяснить улучшением эластичности сосудистой стенки.

Заключение. При КАПВ у пациентов с АГ высокого риска отмечается ряд признаков, свидетельствующих о повышенной жесткости сосудов, а также изменения МЦ русла на глазном дне. Терапия статинами, кроме нормализации уровня липидов, способствует улучшению параметров МЦ и снижению жесткости сосудистой стенки, улучшению эндотелиальной функции, более выраженных в гр. розувастатина.

Ключевые слова: розувастатин, контурный анализ пульсовой волны, функция эндотелия, артериальная гипертензия, аторвастатин.

Поступила 22/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 9-15

Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effects on microcirculation and pulse wave parameters

Drapkina O. M., Korneeva O. N.*, Palatkina L. O., Ziatenkova E. V., Balakhonova N.P., Ivashkin V. T.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To investigate the parameters of pulse wave contour analysis (PWCA) and microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DLP), and high cardiovascular risk levels (SCORE >5%); to compare the dynamics of these parameters during the treatment with rosuvastatin or atorvastatin.

Material and methods. The study included 82 patients (mean age 53±10 years) with the high-risk AH (SCORE levels >5%), DLP, and no strict contraindications to statins. All patients were randomised into two comparable groups: Group I (n=40; mean age 51±10 years), receiving atorvastatin and standard AH treatment; and Group II (n=42; mean age 52±10 years), receiving rosuvastatin and standard AH treatment. At baseline and after 5 weeks, all patients underwent the MC assessment (conjunctival biomicroscopy) and PWCA (AngioScan-01). The following parameters were assessed: stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index (Alx), and increased pulse wave amplitude (PWA).

Results. In the atorvastatin group, mean SI values were 5,87±2,05 m/s, RI values 35,64±19,98%, mean Alx values for heart rate of 75 beats per minute (Alx75) 41,21±14,56%, and mean central blood pressure (BP, Spa) levels 144,35±22,31 mm Hg. In the rosuvastatin group, the respective values were 5,01±2,56 m/s (SI), 37,01±14,56% (RI), 41,23±14,35% (Alx75), and 148,98±7,89 mm Hg (BP, Spa). All participants demonstrated PW Types A and B, as a marker of increased arterial stiffness, and positive Alx and Alx75 values. The treatment with atorvastatin and rosuvastatin was associated with a significant reduction in ΔSI (-0,87 and -0,89 m/s, respectively). Both groups demonstrated a non-significant reduction in ΔRI (-7,89 and -7,21%, respectively) and ΔAlx (-1,88 and -1,92%, respectively). PWA increased by 1,82±0,62 times in the atorvastatin group and by 1,95±0,81 times in the rosuvastatin group. At baseline, both groups demonstrated disturbed conjunctival MC (arterio-venular coefficient 1:3, stasis, and Stage III erythrocyte

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: doctorok@land.ru

[Драпкина О. М. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Корнеева О. Н. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник, врач-кардиолог, Палаткина Л. О. – аспирант, Зятенкова Е. В. – аспирант, врач-кардиолог, Балахонова Н. П. – врач-кардиолог, Ивашкин В. Т. – директор клиники и заведующий кафедрой].

aggregation). Atorvastatin and rosuvastatin treatment was linked to a regression in the last two parameters, which could be explained by the improved vascular wall elasticity.

Conclusion. In high-risk patients with AH, the PWCA data suggested an increase in arterial stiffness, which was combined with conjunctival MC disturbances. Statin therapy improved not only blood lipid levels, but

also MC, vascular stiffness, and endothelial function parameters, which was more pronounced in the rosuvastatin group.

Key words: rosuvastatin, pulse wave contour analysis, endothelial function, arterial hypertension, atorvastatin.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 9-15

Ингибиторы ГМК КоА редуктазы — статины, можно назвать своеобразной визитной карточкой кардиолога. Современному врачу при выборе липид-снижающей терапии следует ориентироваться не только на достижение целевого уровня липидов, но и на возможность улучшения других показателей, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хорошо известны такие эффекты статинов как улучшение эндотелиальной функции, снижение провоспалительных маркеров, уменьшение тромбообразования. Доказано, что на фоне одного из статинов — розувастатина, уменьшается выраженность асептического воспаления в атеросклеротической бляшке (АБ), может происходить укрепление покрышки фиброзной АБ за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует АБ и разрушает коллаген фиброзной капсулы [1].

В настоящее время более пристальное внимание обращают на использование ранних маркеров атеросклероза. Активно разрабатываются методы оценки жесткости сосудистой стенки. Обусловлено это тем, что жесткость стенки магистральных артерий — независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных коронарных событий, фатальных инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД-2), хронической почечной недостаточностью, у пожилых лиц, а также в общей популяции [2]. В связи с этим, изменяющиеся в ходе лечения функция эндотелия и показатели жесткости, тонуса сосудов и микроциркуляции (МЦ) представляются отличными ранними маркерами поражения сердечно-сосудистой системы и позволяют прогнозировать отдаленный эффект терапии.

Данные факты побудили провести клиническое исследование «СТРЕЛА», целью которого служила оценка влияния розувастатина на показатели микроциркуляции и функцию эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией в сравнении с Аторвастатином.

Материал и методы

В исследование включали пациентов >35 лет с АГ высокого риска (риск по SCORE >5%), дислипидемией (ДЛП): общий холестерин (ОХС) ≥ 5 ммоль/л (190 мг/дл), липопротеины низкой плотности (ЛНП) ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не имеющие строгих показаний к терапии статинами. Пациенты со сниженной ФВ ЛЖ,

инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, нарушениями ритма, эндокринными заболеваниями, патологией печени и почек, СД-2, хроническими obstructивными болезнями легких, системными заболеваниями, больные, имеющие абсолютные показания к назначению статинов исключались из исследования. Всего в исследовании участвовали 82 пациента, из них 40 были рандомизированы в группу (гр.) аторвастатина, 42 — в гр. розувастатина.

Пациенты исходно «на старте» получали 10 мг аторвастатина или 5 мг розувастатина. Через 3 нед. пациентам проводился повторный анализ липидного спектра, при недостижении целевых значений ОХС 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП 2,5 ммоль/л дозу аторвастатина увеличивали до 20 мг, розувастатина до 10 мг.

Дополнительно все пациенты получали базовую терапию АГ. Учитывая, что пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), им требовалась комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). В зависимости от степени (ст) АГ (уровня повышения АД) пациентам назначали терапию фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в 64,6% (n=53) (Л+А 5 мг + 10 мг) при 3 ст АГ, либо лизиноприла с гидрохлортиазидом в 35,4% (n=29) (Л+Г 10 мг + 12,5 мг) при 2 ст АГ. Если в течение 10 сут. не удавалось достигнуть целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) проводилась коррекция АГТ с назначением Л+Г в дозе 20 мг + 12,5 мг и Л+А в дозе 10 мг + 20 мг, соответственно. По частоте использования антигипертензивных препаратов гр. статинотерапии не различались. В гр. аторвастатина 15 пациентов принимали Л+Г и 27 — Л+А, в гр. розувастатина 14 пациентов получали Л+Г и 26 — Л+А (p=0,4).

Преобладающими жалобами были усталость, слабость, сердцебиение и головная боль, связанная с повышением артериального давления (АД). Средний возраст больных составил 53 ± 10 лет. Мужчины и женщины были в одинаковом количестве, преобладали тучные больные — средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31 ± 5 кг/м². Гр. достоверно не различались по возрасту, полу и сердечно-сосудистому риску (p<0,05) (таблица 1).

Период наблюдения составлял 5 нед. Следует отметить, что на фоне проводимого лечения у всех больных были достигнуты целевые уровни АД (<140/90 мм рт.ст.) (табл. 2), липидов крови (ОХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛНП <2,5 ммоль/л), что сделало возможным дальнейшее сравнение гр.

В первые сут после поступления и при завершении исследования проводились оценка функции эндотелия и контурный анализ пульсовой волны (КАПВ) с использованием фотоплетизмографического метода (прибор АнгиоСкан-01, ООО «АнгиоСкан»), а также конъюнктивальная биомикроскопия.

КАПВ и оценку функции эндотелия при помощи пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) (окклюзионная проба) выполняли в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр (средние значения±стандартное отклонение)	Аторвастатин	Розувастатин	p
Возраст, лет	51±10	52±10	0,65
ИМТ, кг/м ²	30±5	32±5	0,08
САД мм рт.ст.	158±15	159±14	0,7
ДАД мм рт.ст.	90±7	92±7	0,2
Уровень ХС ЛНП, ммоль/л	4,34±0,13	4,31±0,13	0,3
ОХС, ммоль/л	6,38±0,08	6,38±0,05	1

Примечание: статистически значимых различий между гр. отмечено не было. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

Изменения показателей АД исходно и на фоне АГТ

До терапии	Л+А + Аторвастатин	Л+А + Розувастатин	p*	Л+Г + Аторвастатин	Л+Г + Розувастатин	p*
САД, мм рт.ст.	165,5±16,5	167,3±14,4	0,43	156,7±11,7	154,6±9,7	0,56
ДАД, мм рт.ст.	98,3±10,3	98,6±11,0	0,51	92,8±8,3	91,9±7,8	0,48
После терапии	Л+А + Аторвастатин	Л+А + Розувастатин		Л+Г + Аторвастатин	Л+Г + Розувастатин	
САД, мм рт.ст.	130±5,5	128,2±5,6	0,59	129,1±5,7	128,4±6,3	0,57
ДАД, мм рт.ст.	82,0±3,7	80±4,9	0,9	81,2±4,8	79,8±5,8	0,81
p**	0,004 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,012 (для САД) 0,039 (для ДАД)		0,025 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,03 (для САД) 0,048 (для ДАД)	

Примечание: * – значение p дано для сравнения между гр. розува- и аторвастатина, ** – значение p дано для сравнения между группами до и после антигипертензивного лечения, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

процедурой. Исследование проходило в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22°C. Пациенты находились в положении лежа на спине, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора АнгиоСкан-01 устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук.

Для КАПВ использовали прибор АнгиоСкан-01. Оценивались следующие основные параметры ПВ:

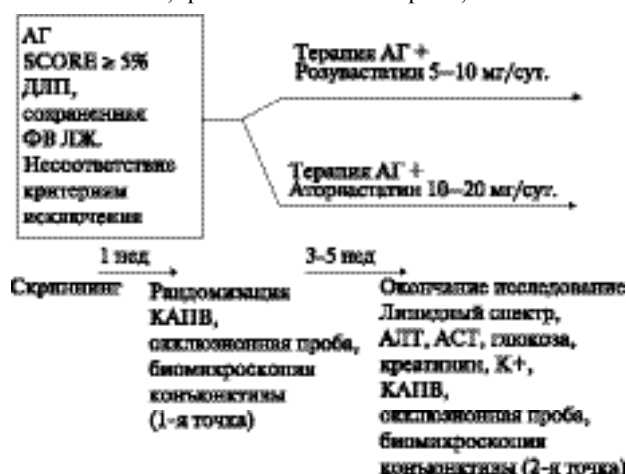
- индекс жесткости (SI, *stiffness index*), отражающий ст жесткости стенки крупных резистивных сосудов. SI = 5-8 м/с свидетельствует о сохраненной эластичности аорты;
- индекс отражения (RI, *reflection index*), характеризующий тонус мелких резистивных сосудов. RI <30% отражает нормальный тонус мелких мышечных артерий;
- индекс аугментации (AIx, *augmentation index*) отражает ту часть пульсового давления, которая соответствует разнице между давлением прямой и отраженной волны. Данный показатель также достоверно отражает ст жесткости сосудов. Нормальным считается отрицательное значение AIx.
- центральное систолическое АД (САД) (SPa, *systolic pressure aortic*), или АД в аорте и крупных брахиоцефальных сосудах.

С целью оценки функции эндотелия проводилась ПРГ, в ходе которой анализировалось увеличение амплитуды ПВ (АПВ) также с помощью фотоплетизмографического метода. Увеличение АПВ применяется для оценки функции эндотелия при ПРГ. В норме АПВ после окклюзии возрастает в >2 раза от исходного, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия.

МЦ исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии [3] с помощью щелевой лампы ЩЛ 56 с фотонасадкой с последующим микрофотографированием

на цифровую фотокамеру. Объект исследования – конъюнктивна темпорального отдела глазного яблока. Показатели МЦ оценивались визуально (динамические показатели) и по фотоснимкам. При конъюнктивальной биомикроскопии исследовали следующие показатели:

- сосудистые изменения: сужение артериол, расширение венул, неравномерность венул, наличие микроаневризм, артериоловеноулярный коэффициент (АВК);
- внутрисосудистые изменения: изменение скорости кровотока (нормальная, замедленная, стазы), маятникообразный ток крови, агрегация эритроцитов (АГЭ) – I ст. – АГЭ только в мелких венулах, II ст. – АГЭ в венулах мелкого и среднего калибра и в отдельных артериолах, III ст. – АГЭ постоянно в венулах и артериолах среднего калибра, прерывистый, расслоенный ток крови, IV ст. – АЭГ



Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартат-аминотрансфераза.

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 3

Динамика липидного спектра

До терапии	Аторвастатин	Розувастатин	p
ХС ЛНП, ммоль/л	4,34±0,13	4,31±0,13	0,3
ОХС, ммоль/л	6,38±0,08	6,38±0,05	1
После терапии	Аторвастатин	Розувастатин	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,18±0,18	1,96±0,13	<0,001
ОХС, ммоль/л	3,85±0,08	3,62±0,13	<0,001

Таблица 4

Результаты КАПВ до начала терапии

Параметр (средние значения ± стандартное отклонение)	Аторвастатин	Розувастатин	p
SI, м/с	5,87 ± 2,05	5,01 ± 2,56	0,1
RI, %	35,64 ± 19,98	37,01 ± 14,65	0,7
AIx75, %	41,21±14,56	41,23±14,35	1
Sra, мм рт.ст.	144,35±22,31	148,98±7,89	0,21
Увеличение АПВ, раз	1,58±0,42	1,68±0,22	0,18

Примечание: AIx75 — индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд./мин. Значение p дано для сравнения между гр.

в венах и артериолах крупного калибра, стазы; маятникообразный ток крови;
— внесосудистые изменения — периваскулярный отек, диapedез эритроцитов через сосудистую стенку, отложение липидов в межсосудистом пространстве.

Исследования проводили исходно при поступлении пациентов в стационар, а также спустя 5 нед. после начала терапии.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

При статистическом анализе использовали программу “STATISTICA 7.0”, были вычислены описательные статистики, критерий χ^2 и корреляции между переменными, построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента с оценкой их значимости p. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии розувастатином и аторвастатином удалось добиться целевых значений липидограммы. Отмечалось более значимое снижение уровней ОХС и ЛНП в гр. розувастатина (таблица 3): уровень ОХС $3,62 \pm 0,13$ ммоль/л, ЛНП $1,96 \pm 0,13$ ммоль/л в сравнении с гр. аторвастатина — ОХС $3,85 \pm 0,08$ ммоль/л, уровень ЛНП $2,18 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$). Изменение липидного спектра внутри гр как аторвастатина, так и розувастатина были статистически значимы ($p < 0,001$).

При КАПВ у всех пациентов регистрировалась форма ПВ типа «В» и «А», что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов.

При исследовании основных параметров ПВ до начала терапии были получены представленные

результаты (таблица 4). Различия между гр. не достигли уровня статистической значимости, что сделало возможным их дальнейшее сравнение.

Изменения основных параметров ПВ после курса терапии представлены в таблице 5. В гр. аторвастатина отмечалось достоверное снижение SI на 0,87 м/с ($p < 0,05$). В гр. розувастатина снижение SI было более выраженным на 0,89 м/с ($p < 0,05$). В обеих гр. отмечалось недостоверное снижение AIx, индекса RI. При оценке эндотелиальной функции в обеих гр. был выявлен прирост АПВ — в 1,82 раза для гр. аторвастатина и в 1,95 раза для гр. розувастатина. Соответственно, более выраженное увеличение прироста АПВ отмечалось в гр. розувастатина.

На фоне комбинированной АГТ снизилось Sra в аорте.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное уменьшение SI крупных резистивных артерий и недостоверное снижение Sra, RI и AIx. При сравнении результатов, полученных в гр., между собой в гр. розувастатина отмечалось более выраженное снижение SI и увеличение АПВ в сравнении с гр. аторвастатина.

Имели место патологические изменения сосудов МЦ глазного яблока по результатам конъюнктивальной биомикроскопии до начал терапии. Было выявлено изменение АВК. В норме значение АВК составляет не менее 1:2. У пациентов в гр. аторвастатина и розувастатина он составлял 1:3 (таблица 6).

На фоне терапии аторвастатином и розувастатином внутрисосудистые изменения — АГЭ, кровоток, подвергались обратному развитию. Отмечалось ускорение кровотока, уменьшалась ст АГЭ в артериолах, капиллярах, венах, что можно объяснить улучшением эластичности сосудистой стенки (таблица 7). Следует отметить, что пациенты

Таблица 5

Изменения параметров ПВ на фоне терапии (А – аторвастатин, Б – розувастатин)

А)			
Параметр (средние значения ± стандартное отклонение)	Аторвастатин до начала терапии	Аторвастатин после терапии	p
Δ SI, м/с	5,87±2,05	5,0±2,49	0,004
Δ RI, %	35,64±19,98	27,75±19,78	0,06
Δ AIx, %	41,21±14,56	39,33±14,45	0,076
Δ Spa, мм рт.ст.	144,35±22,31	123,14±21,22	0,065
Увеличение АПВ, раз	1,58±0,42	1,82±0,51	0,032
Б)			
Параметр (средние значения ± стандартное отклонение)	Розувастатин до начала терапии	Розувастатин после терапии	p
Δ SI, м/с	5,01±2,56	4,12±2,05	0,003
Δ RI, %	37,01±14,65	29,8±14,44	0,054
Δ AIx, %	41,23±14,35	39,31±14,45	0,067
Δ Spa, мм рт.ст.	148,98±7,89	125,44±6,54	0,055
Увеличение АПВ, раз	1,68±0,22	1,95±0,23	0,002

Примечание: значение p дано для сравнения между гр.

Таблица 6

Показатели МЦ по данным конъюнктивальной биомикроскопии до начала терапии

Параметр (средние значения)	Аторвастатин	Розувастатин	p*
ABK	1:3	1:3	>0,05
АГЭ	III ст.	III ст. стаз	>0,05
Изменение скорости кровотока	стаз		>0,05

Примечание: * – различия между гр. недостоверны.

не получали препараты ацетилсалициловой кислоты, поэтому данные позитивные изменения МЦР связаны с эффектами статинов. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения этих микрососудов, однако при гиперхолестеринемии (ГХС) имеют место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого могут развиваться внутрисосудистые нарушения – АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, можно утверждать, что улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плеiotропными эффектами статинов.

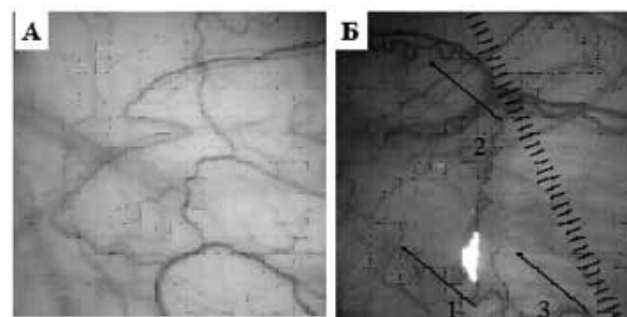
Следует отметить, что корреляционный анализ между влиянием статинов на липидный спектр, СПВ и МКЦ в настоящей работе не проводился.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод о том, что у пациентов с АГ и ДЛП имеются изменения сосудов, характеризующиеся повышением жесткости сосудистой стенки, а также патологией МЦР.

Полученные изменения были выявлены при помощи простых для использования в рутинной клинической практике, но в то же время диагностически

точных методов – фотоплетизмографического анализа ПВ и конъюнктивальной биомикроскопии. Преимуществами данных методов является возможность динамической оценки сердечно-сосудистого поражения, в т.ч. на доклинической стадии, и эффективности лечебных мероприятий. Использование количественных показателей при КАПВ позволяет объективизировать клинические эффекты лекарственных средств.



Примечание: А: вариант нормы. Параллельно идущие артериолы и вены, АВК – 1:2, отсутствие АГЭ в сосудах; Б: сосудистые изменения – артериолы сужены (1), вены расширены, неравномерны, варикозно извиты (2), внутрисосудистые изменения, такие как АГЭ II ст. (3).

Рис. 2 Биомикроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока.

Показатели МЦ по данным конъюнктивной биомикроскопии на фоне терапии

Параметр (средние значения)	Аторвастатин	Розувастатин
ABK	1:3	1:3
АГЭ	II ст.	I ст.
Изменение скорости кровотока	замедленная	замедленная

В клинических исследованиях представлены доказательства снижения артериальной жесткости под влиянием эффективной АГТ и показан эффект отдельных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция и др. [4]. При этом существуют свидетельства того, что эффект АГП в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим. В настоящей работе научный и практический интерес был сосредоточен в отношении влияния терапии статинами на показатели артериальной жесткости и МЦ. Результатом явилось улучшение показателей МЦ и уменьшение жесткости сосудистой стенки в отношении показателей SI, RI, AIx. Более выраженное снижение жесткости сосудов были получены в гр. розувастатина.

Почему при АГ и ДЛП сосуд жесткий, ригидный? Определяющие патофизиологические механизмы обширны и не ограничиваются процессом атеросклероза и утолщением меди сосудов. Запускается процесс ремоделирования сосудов, включающий в себя стадии функциональных и морфологических изменений. Происходит активация образования соединительнотканного матрикса с преобладанием синтеза коллагена, развивается фиброз сосудистой стенки. Именно за счет формирования фиброза в сосудах возрастает их жесткость.

Имеются данные, что статины способны влиять на процессы фиброза. Антифибротическое действие статинов доказано на популяции больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Оказалось, например, что у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования снижение частоты и длительности пароксизмов ФП было опосредовано тем, что статины влияли на тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ первого типа (TIMP1). Статины увеличивали TIMP1, соответственно, изменяя соотношение ингибитора к самим матриксным металлопротеиназам [5]. Статины через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, влияя на ангиотензин II, регулируют или вмешиваются в процессы фиброза. Это влияние на трансформирующий фактор роста β I (TGF- β I). Есть данные о том, что статины подавляют TGF- β I. Другие работы свидетельствуют об активации TGF- β I. Соответственно, влиянием на механизмы фиброгенеза и определяется возможное влияние на ФП [6].

Фиброз в миокарде служит важным предиктором диастолической дисфункции. Розувастатин влияет на ремоделирование ЛЖ у мышей с метаболическим синдромом (МС). Было продемонстрировано, что у мышей с МС на фоне розувастатина отмечалось менее выраженная гипертрофия миокарда, более низкий процент фиброза, снижение TGF- β I, проколлагена I типа и лизил-оксидазы по сравнению с гр. мышей с МС без статинов [7].

Фиброз — процесс, протекающий по единым нередко сходным механизмам, независимо от пораженного органа. Поэтому фиброз сердца и сосудов часто сочетаются [8]. Следовательно, статины благоприятно воздействуют на процессы фиброза и в кардиомиоцитах, и в клетках сосудов. Таким образом, можно предполагать, что важную роль в уменьшении жесткости сосудов на фоне статинов играет их влияние на процессы фиброза.

Улучшение показателей МЦ на фоне статинов также лежит за гранью липид-снижающего действия. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения этих микрососудов, однако при ГХС имеют место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого и могут развиваться внутрисосудистые нарушения — АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плейотропными эффектами статинов.

Заключение

При КАПВ у пациентов с АГ высокого риска и ДЛП определяются специфические изменения, отражающие повышенную жесткость сосудов у таких пациентов. Эти изменения заключаются в увеличении SI крупных проводящих артерий, повышении RI мелких мышечных артерий, росте AIx и систолического Spa. При конъюнктивной биомикроскопии выявлены нарушения МЦ — стаз крови, АГЭ, нарушение ABK. На фоне терапии статинами уменьшается жесткость сосудов, улучшаются параметры МЦ. При выборе терапии следует учитывать наличие у препаратов различных гр. специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. Это относится к их способности в различной степени влиять на МЦ и жесткость сосудистой стенки. В настоящем клиническом исследовании было показано, что более выражены эти эффекты при применении розувастатина.

Литература

1. Paraskevas KI, Stathopoulos V, Mikhailidis DP. Pleiotropic Effects of Statins: Implications for a Wide Range of Diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6 (4): 237-9.
2. New features of arterial stiffness assessment as early marker of cardiovascular disease. Materials of Symposium (edited by Alexander Martynov). Moscow: Publishing House "Russian Doctor" 2007; 48 p. Russian (Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума (под редакцией Мартынова А.И.). М.: Издательский дом «Русский врач» 2007; 48 с).
3. Balahonova NP. Microcirculation in young hypertensive patients during follow-up, Abstract of Ph.D., Moscow 1985; 24. Russian (Балахонова Н.П. Автореф дисс канд мед наук. Изменение микроциркуляции у больных гипертонической болезнью молодого возраста в процессе диспансерного наблюдения. Москва 1985).
4. Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin YaI, et al Endothelial function in high-risk hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2010; 16(2): 157-63. Russian (Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *Артериал гиперт* 2010; 16 (2): 157-63).
5. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 55-60.
6. Hadi H, Mahmeed W, Suwaidi J, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vascul Health Risk Manag* 2009; 5: 533-51.
7. Hermida N, Markl A, Hamelet J, et al. Statins prevent LV remodelling through anti-fibrotic effects associated with AMPK activation rather than direct effects on cardiomyocytes in a mouse model of metabolic syndrome. *Cardiovasc Res* 2012; 93 (Suppl 1)(3): S7.
8. Drapkina OM. RAAS и fibrosis. Hepatocardial association. *Russian Medical J* 2011; 18: 1136-9. Russian (Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. *РМЖ* 2011; 18: 1136-9).

Антиокислительные свойства симвастатина у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией

Артамошина Н. Е.², Бондар К. Ю.¹, Белая О. Л.^{1*}, Байдер Л. М.³, Куроптева З. В.³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²ФГУ «Поликлиника № 5 УДПРФ», ³Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН. Москва, Россия

Цель. Изучение активности антиокислительных ферментов и путей коррекции нарушений антиокислительного статуса при лечении симвастатином больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с дислипидемией (ДЛП).

Материал и метод: в исследование включены 132 больных ИБС: ПИКС и 20 условно здоровых лиц. Общепринятыми методами определяли содержание в плазме крови липидов, продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) – диеновых конъюгатов и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, антиокислительных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах, активность антиокислительной системы (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) в плазме крови – методом электронного парамагнитного резонанса, проводилось суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты. Симвастатин в дозе 20 мг/сут., применяемый в течение 3 мес в комплексной кардиальной терапии, обладает антиокси-

сительной и антиперекисной активностью у 60% обследованных больных ИБС. Использование в комплексной кардиальной терапии препаратов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭС) в дозе 375 мг/сут. и убидекаренона в дозе 30 мг/сут. в течение последующих 3 мес. нормализует параметры ПОЛ-антиокислительной защиты (АОЗ) и печеночные трансаминазы. Активность АОС ЦП/ТФ в плазме крови обратно коррелирует с длительностью ишемии миокарда у больных ИБС ($r = -0,34$, $p = 0,004$).

Заключение. С целью оптимизации подходов к лечению атерогенных ДЛП применение убидекаренона и ЭС показано больным ИБС, получающим симвастатин, при необходимости коррекции изменений параметров ПОЛ – АОЗ.

Ключевые слова: симвастатин, ишемическая болезнь сердца, антиоксидантные ферменты, церулоплазмин, трансферрин.

Поступила 20/12-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 16-22

Antioxidant effects of simvastatin in patients with coronary heart disease and dyslipidemia

Artamoshina N. E.², Bondar K. Yu.¹, Belaya O. L.^{1*}, Bayder L. M.³, Kuropteva Z. V.³

¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Polyclinic No. 5, Russian Federation President's Administration, ³N.M. Emmanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Aim. To investigate the effects of simvastatin therapy on antioxidant enzyme activity and the correction of disturbed antioxidant status in patients with coronary heart disease (CHD) – post-infarction atherosclerosis (PICS) – in combination with dyslipidemia (DLP).

Material and methods. The study included 132 CHD patients with PICS and 20 healthy controls. All participants underwent the measurement of plasma levels of lipids, lipid peroxidation (LP) products – diene conjugates (DC) and 2-thiobarbituric acid reagents (TBAR), antioxidant enzymes – glutathione peroxidase (GP) and superoxide dismutase (SOD) in red blood cells, plasma activity of the antioxidant ceruloplasmin/transferrin system (AOS CP/TF) (electron paramagnetic resonance method), and 24-hour Holter monitoring of electrocardiogram (ECG).

Results. The three-month simvastatin therapy (20 mg/day), as a component of the complex cardiac treatment, demonstrated its

antioxidant effects and antiperoxidation activity in 60% of CHD patients. The subsequent therapy with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine sulphate (ES; 375 mg/day) and ubidecarenone (30 mg/day) normalised the parameters of LP-antioxidant defence (AOD) and the levels of hepatic transaminases. Plasma AOS CP/TF activity inversely correlated with the duration of myocardial ischemia in CHD patients ($r = -0,34$; $p = 0,004$).

Conclusion. To optimise the treatment of atherogenic DLP in simvastatin-treated CHD patients, ubidecarenone and ES could be used to improve the LP-AOD parameters.

Key words: simvastatin, coronary heart disease, antioxidant enzymes, ceruloplasmin, transferrin.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 16-22

Широкомасштабными исследованиями доказана высокая клиническая ценность статинов в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Помимо хорошо известного воздействия на липиды, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют много позитивных

плейотропных эффектов, в т.ч. обладают антиокислительными свойствами [6, 15]. Известно, что ИБС характеризуется антиокислительной недостаточностью [2], поэтому изучение состояния эндогенной антиокислительной защиты (АОЗ) и антиокислительных свойств препаратов,

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: 8-499-196-19-69

e-mail: olgabelaya@km.ru

[*Артамошина Н. Е. – врач-кардиолог, Бондар К. Ю. – аспирант кафедры терапии № 1, Белая О. Л. (*контактное лицо) – профессор кафедры терапии № 1, Байдер Л. М. – с.н.с., Куроптева З. В. – в.н.с.].

используемых в кардиологии, продолжает оставаться актуальным.

Антиокислительные свойства статинов изучены недостаточно. В литературе встречаются противоречивые данные об их влиянии на выраженность окислительного стресса (ОС), активность антиокислительных ферментов (АОФ) [3, 6]. Практически отсутствуют сведения о влиянии статинов на активность основной плазменной антиокислительной системы (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Недостаточно данных о возможной взаимосвязи между активностью АОФ и клиническим течением ИБС.

Остается нерешенным вопрос о месте препаратов с антиокислительным действием в комплексной терапии дислипидотемий (ДЛП). Поэтому проблема поиска эффективных и безопасных средств для борьбы с ОС актуальна. Возникает необходимость более подробного изучения механизмов лечебного действия статинов, антиокислителей и их комбинаций с учетом исходного состояния АОС и проокислительных систем пациентов, играющих существенную роль в атерогенезе. Необходимость воздействия на разные звенья патогенеза ИБС у каждого больного, возможность развития побочных эффектов (ПЭ) от больших доз статинов требует индивидуального подхода к лечению атерогенных ДЛП.

Цель исследования — изучение активности тканевых и плазменных АОФ и путей коррекции нарушений антиокислительного статуса при лечении симвастатином больных ИБС — ПИКС с ДЛП.

Материал и методы

В исследование включены 132 больных ИБС: ПИКС с ДЛП IIa и IIb типа по классификации ВОЗ (72 мужчины и 48 женщин) в возрасте 36–72 лет (средний возраст $58,5 \pm 8,1$), давшие информированное согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания ИБС составила $5,2 \pm 2,7$ лет. В группу контроля (ГК) для уточнения норм изучаемых показателей включены 20 условно здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте 36–67 лет (средний возраст $46,8 \pm 6,7$).

В исследование не включали лиц, в течение последнего года принимавших антигиперлипидемические и антиокислительные средства; перенесшие ИМ менее чем за 6 мес. до исследования; с недостаточностью кровообращения IIb–III стадии по Стражеско–Василенко; со вторичными гиперлипидемиями (ГЛП); диспротеинемией; обострением хронических заболеваний внутренних органов; с патологией кровеносных органов; злокачественными новообразованиями. Критерии исключения — развитие острого или обострение хронического заболевания, требующего назначения новых лекарственных препаратов, отказ больного от продолжения исследования.

Обследуемые больные получали диету № 10, рекомендованную Институтом Питания РАМН и базисную терапию в виде нитратов, β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК) и антиагрегантов по показаниям, прошли клинико-лабораторное, биохимическое

и инструментальное обследования для установления диагноза ИБС и выявления критериев исключения.

Для изучения влияния симвастатина в комплексной кардиальной терапии на активность АОФ и процессы ПОЛ из 132 больных ИБС были сформированы 2 группы (гр.). В I основную гр. (ОГ) включены 112 больных ИБС, средний возраст $57,9 \pm 8,2$ года, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут., во II гр. сравнения (ГС) — 20 больных ИБС, средний возраст $60,7 \pm 7,2$ лет, получавших только традиционную кардиальную терапию ввиду их отказа от приема статинов. Больные ИБС обеих гр. до начала терапии были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения ИБС, лабораторным показателям, что позволило считать их репрезентативными для определения эффективности лечения (таблица 1).

Период наблюдения и лечения статинами составил 6 мес., при этом в последние 3 мес. часть больных ОГ с выявленными в процессе обследования нарушениями ПОЛ-АОЗ дополнительно получала 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭС) или убидекаренон, препараты с антиокислительным действием.

Всем больным проводили исследование общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВ), первичных диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2 тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), активности эритроцитарных АОФ глутатионпероксидазы (ГП) и супероксидазы (СОД) общепринятыми методами. Определение антиокислительной активности АОС ЦП/ТФ в плазме крови проводилось методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Клиническое течение ИБС по результатам суточного мониторирования (СМ) ЭКГ по Холтеру, лабораторные показатели оценивались до, через 3 и 6 мес. лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 6» с использованием стандартных методов обработки информации. Количественные переменные, в предположении их нормального распределения, сравнивались с помощью критерия Стьюдента для двух независимых групп и с помощью парного критерия Стьюдента для сравнения до-после терапии. Если предположение о нормальном распределении переменной нарушалось, а также в случае порядковых признаков сравнение проводилось непараметрическими методами: критерий Манна-Уитни для параллельных групп и критерием Уилкоксона для зависимых выборок. Для определения силы связи между показателями использовался корреляционный анализ: коэффициент корреляции Пирсона в случае нормально распределенных количественных переменных.

Результаты и обсуждение

У большинства обследуемых больных были найдены достоверные изменения состава липидов, процессов ПОЛ, тканевой и плазменной АОЗ (таблица 2).

Полученные результаты подтверждают закономерность повышенного содержания атерогенных липидов, продуктов ПОЛ у больных ИБС и согласуются со сложившимися представлениями о ГЛП и гиперлипидпероксидемии как важнейших факторах риска данного заболевания.

Содержание тканевых АОФ СОД и ГП при ИБС снижено [1–3]. Выявлено снижение активности СОД

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и условно здоровых лиц

Признак	ОГ (n=112)	ГК (n=20)	ГК (n=20)
Возраст, годы	57,9±8,2	60,7±7,2	46,8±6,7
Мужчины/женщины	59/43	13/7	10/10
Длительность заболевания ИБС, лет	5,1±2,7	5,3±2,8	-
Стенокардия II ФК	32 (29%)	4 (20%)	-
Стенокардия III ФК	43 (38%)	7 (35%)	-
Артериальная гипертензия	89 (79%)	16 (80%)	-
НК I- IIa	65 (58%)	11 (55%)	-
Курение	29 (26%)	5 (25%)	5 (25%)
Отягощенная по ССЗ наследственность	67 (60%)	11 (55%)	14 (70%)
Избыточный вес	10 (9%)	2 (10%)	1 (5%)

Таблица 2

Средние уровни лабораторных показателей у обследованных больных ИБС и условно здоровых лиц ГК (M±sd)

Изучаемые показатели	Больные ИБС (n=132)	ГК (n=20)
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	5,3±0,9 *
ТГ, ммоль/л	1,7±0,3	1,4±0,4 *
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,9	3,0±0,8*
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97±0,15	1,3±0,2*
АСТ, ЕД	22,9±8,8	19,6±5,1
АЛТ, ЕД	24,9±8,1	20,4±4,4*
ДК, нмоль/мл	24,6 ± 4,9	14,0±2,7*
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,2 ± 0,04	0,12±0,04*
СОД, ед/мл	1780±512	2337±123*
ГП, ед/мл	19,1±6,4	31,4±3,3*
СОД/ГП	93	74*
ЦП, усл.ед.	77,3±17,2	123,9±19,4*
ЦП/ТФ	0,8±0,1	1,2±0,3*

Примечание: * – различия между всеми показателями больных ИБС и условно здоровых лиц ГК достоверны при $p < 0,001$.

у 81% и ГП у 92% больных ИБС по сравнению с таковой в ГК. В среднем у больных ИБС уровень СОД был на 28%, а ГП на 41% ниже, чем в ГК. Отношение СОД/ГП, отражающее сбалансированность функционирования АОФ для поддержания стационарной концентрации активных форм кислорода (АФК), было максимальным у больных ИБС, что свидетельствует о выраженном дисбалансе в системе тканевых АОФ в сторону ОС.

В результате работы АОС ЦП/ТФ предотвращается активация ПОЛ с участием ионов Fe^{2+} . Антиокислительная активность АОС ЦП/ТФ у больных ИБС, перенесших ИМ, методом ЭПР ранее не изучалась. ЭПР-спектроскопия позволяет проследить за изменениями состояния парамагнитных металлоферментов, а, следовательно, и за изменениями биохимических процессов в тканях и крови, не нарушая их целостности [10].

Анализ спектров ЭПР ЦП и ТФ плазмы крови больных ИБС показал их значительную вариабельность. Снижение амплитуды ЦП и ТФ отражает нарушение парамагнитных свойств или активность этих

ферментов. Колебания антиокислительной активности АОС ЦП/ТФ в 1 гр. составили от 0,52 до 1. У 78% больных ИБС она была ниже, чем в ГК, что согласуется с данными об уменьшении активности АОС ЦП/ТФ при стабильной стенокардии и снижении ЦП при остром ИМ [1, 7].

При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены сильные значимые связи: положительная – между уровнями атерогенных липидов и продуктов ПОЛ, отрицательная – между содержанием ОХС и ХС ЛНП и активностью СОД, амплитудой ЭПР-сигнала ЦП; активностью СОД и ТБК-РП. Слабая отрицательная связь – между уровнем ТБК-РП и антиокислительной активностью АОС ЦП/ТФ и ГП, что отражено в таблице 3. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязи состава липидов и параметров ПОЛ-АОЗ, что подтверждает экспериментальные данные об обратной зависимости между ЦП/ТФ и уровнем ОХС [8]. Рост ЦП/ТФ и, соответственно, антиокислительная активность сыворотки – признак резистентности к накоплению ХС и развития атеросклероза.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между показателями про- и антиокислительного статуса больных ИБС

Показатель	ОХС и ХС ЛНП	ТБК-РП
ОХС и ХС	1	0,6*
ДК	0,5*	0,6*
ТБК-РП	0,6*	1
СОД	-0,8*	-0,7**
ГП	-0,17	-0,3**
ЦП	-0,56*	-0,3*
АОС ЦП/ТФ	-0,16	-0,32*

Примечание: корреляционные коэффициенты Пирсона значимы при * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели состава липидов, продуктов ПОЛ, тканевых и плазменных антиокислителей до и после 3 мес. лечения у больных ИБС ($M \pm sd$)

Изучаемые показатели	ОГ (n=112)		ГС (n=20)	
	До лечения	3 мес. лечения	До лечения	3 мес. лечения
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	4,6±0,8**	6,5±0,8	6,1±0,7** +
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,9	2,8±0,8**	4,7±0,8	4,2±0,8** +
ХС ЛВП, ммоль/л	0,95±0,15	1,08±0,14**	1,03±0,15	1,07±0,13
ТГ, ммоль/л	1,7±0,3	1,5±0,2**	1,6±0,3	1,5±0,3
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19±0,04	0,19±0,06	0,21±0,04	0,23±0,04* +
ДК, нмоль/мл	24,3±4,9	22,0±7,3*	26,3±4,9	28,7±4,4* +
СОД, ед/мл	1812±494	1762±519	1605±583	1570±488
ГП, ед/мл	19,7±6,6	24,2±9,8**	17,3±5,5	14,3±3,3* +
ЦП плазмы, у.е.	78,1±17,2	81,2±20,2*	73,0±17,2	72,0±15,5
ЦП/ТФ плазмы	0,8±0,1	0,8±0,1	0,79±0,1	0,75±0,1*
АСТ, ЕД	22,4±8,7	32,9±2,9**	26,1±9,3	23,8±6,1 ++
АЛТ, ЕД	25,2±8,1	38,5±12,1**	23,5±8,6	19,7±5,5 +

Примечание: показатели до – после лечения достоверны при * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,0001$. Межгрупповые различия (критерий Манн-Уитни) до лечения недостоверны, после лечения достоверны при + – $p < 0,0001$, ++ – $p = 0,002$.

Таким образом, у больных ИБС: ПИКС наряду с ДЛП выявлены нарушения ферментативной регуляции метаболизма АФК: снижение активности АОС ЦП/ТФ на 33%, СОД на 24 % и ГП на 38% по сравнению со здоровыми, интенсификация ПОЛ – повышение ДК в 1,8 и ТБК-РП в 1,7 раза.

Результаты исследования показали хорошую эффективность статинов как антигиперлипидемических средств. Изменения лабораторных показателей у больных ИБС до и после 3 мес. лечения представлены в таблице 4.

ОХС и ХС ЛНП в ОГ достоверно снизились на 28% и 40%, в ГС – на 6% и 10%. ХС ЛВП в ОГ повысился на 13%, в ГС – на 3,8%. После 3 мес. лечения в ОГ целевые уровни ОХС достигнуты у 65 (58%) больных, ХС ЛНП у 45 (40%) больных, в ГС – ни у одного больного, что согласуется с результатами многоцентровых исследований по изучению гиполипидемического действия статинов. Терапия симвастатином не оказала достоверного влияния на среднее по ОГ содержание ТБК-РП, активность СОД и АОС ЦП/ТФ. Активность ГП возросла на 23%, уровень ДК снизился на 9%. После 3 мес. лечения появились межгрупповые различия в составе липидов, продуктов

ПОЛ, активности ГП (таблица 4). Аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (АСТ и АЛТ) в обеих гр. до и после лечения не выходили за рамки нормы, но в ОГ АСТ повысилась на 47%, АЛТ – на 53%.

Наряду со снижением уровня липидов улучшается функция эндотелия, уменьшается степень ОС и ишемия миокарда [12]. Изменения лабораторных показателей сопровождались улучшением клинического течения заболевания. В обеих гр. отмечено достоверное уменьшение суточного количества эпизодов ишемии миокарда и длительности депрессии сегмента ST (таблица 5).

В ОГ данные показатели снизились на 40% и 42%, соответственно, в ГС – на 37% и 30%. Достоверных различий между гр. до и через 3 мес. лечения не отмечено, однако длительность ишемии миокарда в ОГ больных, получавших статины в течение 3 мес., была на 12% менее выражена.

Известно, что статины подавляют экспрессию проокислительных ферментативных систем и стимулируют выработку ферментов и интермедиаторов с антиокислительными свойствами [6]. С другой стороны, статины могут усиливать ПОЛ [9].

Таблица 5

Влияние 3 месячной кардиальной терапии
на показатели ЭКГ-мониторирования у больных ИБС ($M \pm sd$)

Показатель	ОГ (n=112)		ГС (n=20)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Количество эпизодов ишемии в сутки	4,7 $\pm$ 1,9	2,8 $\pm$ 1,2*	4,2 $\pm$ 1,9	2,7 $\pm$ 1,1*
Длительность депрессии сегмента ST в сутки, мин	15,6 $\pm$ 5,7	9,1 $\pm$ 3,5*	14,8 $\pm$ 4,9	10,3 $\pm$ 3,5*

Примечание: — различия показателей в гр. до — после лечения достоверны при * — $p < 0,001$; — межгрупповые различия до и после лечения недостоверны (критерий Манн-Уитни).

Таблица 6

Влияние 3-месячной терапии
на показатели ЭКГ-мониторирования у больных ИБС в подгруппах 1а и 1б ($M \pm sd$)

Показатель	Подгруппа 1а (n=67)		Подгруппа 1б (n=45)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Количество эпизодов ишемии в сутки	4,5 $\pm$ 2,0	2,7 $\pm$ 1,2*	4,8 $\pm$ 1,8	2,9 $\pm$ 1,2*
Длительность депрессии сегмента ST в сутки, мин	15,7 $\pm$ 5,8	8,5 $\pm$ 2,9*	15,5 $\pm$ 5,5	9,8 $\pm$ 4,1* +

Примечание: — различия показателей до — после лечения достоверны при * — $p < 0,001$; — межгрупповые различия до лечения недостоверны, после лечения достоверны при + — $p = 0,04$.

Учитывая противоречивые литературные данные о влиянии статинов на систему ПОЛ-АОЗ, проведен анализ индивидуальных лабораторных показателей до и после 3 мес. лечения симвастатином. Выявлено, что у 67 (60%) больных ОГ снижение атерогенных липидов сопровождалось снижением повышенного содержания ДК на 33% и ТБК-РП на 26% и повышением активности СОД на 13%, ГП на 53%, АОС ЦП/ТФ на 10%. Указанные изменения сопровождались повышением АСТ и АЛТ, однако их уровни не выходили за рамки нормы. У 45 (40%) больных, наоборот, произошла интенсификация процессов ПОЛ в среднем на 30% ($p < 0,001$). Активность ферментов была снижена: СОД — на 23% ($p < 0,001$), ГП — на 26% ($p < 0,001$), АОС ЦП/ТФ — на 15% ($p < 0,001$). При этом произошло двукратное повышение уровней трансаминаз. После проведенного лечения появились отсутствовавшие ранее прямые корреляционные связи между уровнем трансаминаз и содержанием продуктов ПОЛ ($r = 0,56$, $p < 0,001$). При повреждении клеточных мембран, сопровождающихся повышением содержания в плазме крови АСТ и АЛТ, что в ряде случаев рассматривается как ПЭ применения статинов, возможен выход из клеток продуктов ПОЛ: ДК и ТБК-РП.

Выявленные изменения ПОЛ-АОЗ после 3 мес. лечения симвастатином позволили условно разделить больных ИБС ОГ на две подгруппы (1а и 1б).

Известно, что статины снижают уровень убидекаренона — наиболее эффективного антиоксиданта ЛНП в плазме крови, т.к. ингибируют преобразование ГМГ-КоА в мевалонат — его биохимический предшественник [14]. Снижение АОЗ и интенсификация ПОЛ у 40% обследованных больных ИБС, вероятно, объясняются уменьшением убидекаренона под влиянием симвастатина, что подтверждается данными [13] об уменьшении количества убидекаренона в ЛНП при

лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Возможно, у больных подгруппы 1б имеется более выраженное истощение АОЗ вследствие иных причин, например, их генетических особенностей. Благоприятное действие симвастатина на ПОЛ-АОЗ связано с фактом влияния статинов на ряд ключевых ферментов, ответственных за продуцирование и утилизацию АФК, например, эндотелиальную NO-синтазу, НАД(Ф)Н-оксидазу и др. [6, 15]. Можно предполагать, что суммарный антиокислительный эффект статинов за счет влияния на более мощные ключевые про- и антиокислительные механизмы компенсирует их влияние на синтез убидекаренона у больных подгруппы 1а. Результаты исследования показали, что каждый пациент с ИБС и ДЛП имеет индивидуальный ответ на терапию статинами, поэтому использование средних значений уровня липидов и параметров ПОЛ-АОЗ носит весьма условный характер и отражает ситуацию для гр в целом.

По данным ЭКГ-мониторирования в подгруппах 1а и 1б количество эпизодов ишемии снизилось в среднем на 40% ($p < 0,001$). Длительность депрессии ST в подгруппе 1а после 3 мес. лечения была снижена на 46%, в подгруппе 1б — на 37%. При этом после лечения появились достоверные различия между подгруппами в длительности ишемии миокарда. В подгруппе 1б она была достоверно больше ($p = 0,04$), что свидетельствует о важной роли ОС и ослабления АОЗ в патогенезе ишемии миокарда (таблица 6). Полученные данные подтверждаются наличием обратной корреляционной связи между активностью АОС ЦП/ТФ и длительностью ишемии миокарда у больных ИБС ($r = -0,34$, $p = 0,004$).

В последующие 3 мес. больные подгрупп 1а и 1б продолжали прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. С целью коррекции нарушений ПОЛ — АОЗ больные

Таблица 7

Лабораторные показатели в подгруппах А, Б и В до и через 3 мес. после назначения лечения

Показатели	Подгруппа А (n=17)		Подгруппа Б (n=16)		Подгруппа В (n=12)		Межгрупповая достоверность (кр.Манн-Уитни)
	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
ОХС, ммоль/л	5,2±0,8	4,4±0,3*	5,1±0,7	4,5±0,4**	4,9±0,6	4,7±0,5*	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±0,8	2,5±0,4**	3,4±0,7	2,7±0,3**	3,1±0,7	2,8±0,5*	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,2±0,06*	1,01±0,13	1,1±0,10**	1,03±0,12	1,12±0,10*	p ₂₋₄ =0,05
ДК, нмоль/мл	30,1±3,8	14,2±1,9*	31,1±7,3	15,9±2,9*	27,9±2,5	30,0±2,9**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ТБК-РП, нмоль/мг	0,25±0,04	0,13±0,02*	0,27±0,04	0,13±0,02*	0,26±0,03	0,28±0,02	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
СОД, ЕД/мл	1360±394	2010±159*	1186±455	2003±340*	1471±371	1187±396**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ГП, ЕД/мл	13,7±2,4	31,3±4,6*	13,5±1,8	25,5±5,2*	14,5±3,2	12,5±3,1**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ЦП/ТФ	0,67±0,07	0,95±0,07*	0,66±0,07	0,9±0,07*	0,68±0,07	0,67±0,05	p ₂₋₄ =0,02, p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,0001
АСТ, ЕД	44,4±14,6	18,8±5,5*	50,3±13,0	18,0±5,8*	51,5±19,4	57,3±13,2	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
АЛТ, ЕД	44,5±14,5	18,8±5,5*	45,3±14,0	24,8±6,6*	50,2±10,2	57,3±11,2	p ₂₋₄ =0,004 p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001

Примечание: – различия в подгруппах больных ИБС до – после лечения достоверны: * – p<0,001, ** – p<0,01.

Таблица 8

Показатели суточного ЭКГ-мониторирования в подгруппах, получавших антиокислительные препараты с симvastатином в комплексной терапии ИБС и в подгруппе сравнения через 3 и 6 мес. лечения (М ± sd)

Показатель	Подгруппа А (n=17)		Подгруппа Б (n=16)		Подгруппа В (сравн.) (n=12)		Межгрупповая достоверность (критерий Манн-Уитни)
	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	
	1	2	3	4	5	6	
Количество эпизодов ишемии/сут.	2,8 ± 1,2	1,6±0,7**	2,9 ± 1,3	1,7±0,8**	3,0±1,1	2,4±0,7*	p ₂₋₆ =0,04 p ₄₋₆ =0,019
Длительность депрессии ST в сутки, мин	9,6 ± 4,1	4,9±2,2**	9,5 ± 4,2	5,3±2,5**	10,7±3,9	8,2±3,0*	p ₂₋₆ =0,019 p ₄₋₆ =0,0087

Примечание: – различия показателей до – после лечения достоверны при * – p<0,05; ** – p<0,001.

16 подгруппы методом простого распределения были разделены еще на 3 подгруппы в зависимости от проводимого лечения. В подгруппу А включены 17 больных ИБС (средний возраст 58,5±6,6 лет), в течение последующих 3 мес. получавших ЭС в дозе 375 мг/сут., в подгруппу Б – 16 больных (средний возраст 58,9±7,6 лет), получавших препарат убидекаренон в дозе 30 мг/сут. В подгруппу В включены 12 больных (средний возраст 57,7±8,7 лет), не получавших препараты с антиокислительным действием.

К 6 мес. лечения целевые уровни ОХС отмечены в подгруппе А у 76%, в подгруппе Б у 69%, в подгруппе В у 42%, ХС ЛНП у 47%, 27% и 25% больных ИБС, соответственно (таблица 7). Содержание продуктов ПОЛ в подгруппах А и Б достигло уровня здоровых лиц в отличие от подгруппы В, где произошла интенсификация процессов окисления. Лечение в подгруппах А и Б в течение 3 мес. привело к повышению антиокислительной активности тканевых и плазменных ферментов. В подгруппе В СОД снизилась на 19%, ГП на 14%, АОС ЦП/ТФ не изменилась, что сопровождалось достоверным снижением уровней трансаминаз до нормальных значений в подгруппах А и Б (p<0,01) и отсутствием такового в подгруппе В.

Выявлено, что ЭС обладает более благоприятным, чем убидекаренон, действием на ХС ЛВП (p<0,05), ГП (p=0,01), АОС ЦП/ТФ (p=0,02), АЛТ (p=0,004) при одинаковом положительном влиянии на состав липидов и продуктов ПОЛ. Лабораторные показатели в подгруппе 1а за период лечения находились в пределах нормы.

После лечения в подгруппах А и Б суточное количество эпизодов ишемии и длительность депрессии ST достоверно снизились в среднем на 40%, в подгруппе В – на 20% (таблица 8). В подгруппе 1а – на 30% и 8%. Появились отсутствовавшие ранее достоверные различия показателей между подгруппами. В подгруппах А и Б количество эпизодов ишемии (p=0,04 и p=0,02 соответственно) и длительность депрессии ST (p=0,01 и p=0,009) были достоверно меньше, чем в подгруппе сравнения В, что подтверждает литературные данные о положительном воздействии препаратов на течение ИБС [2, 4, 5, 11].

Таким образом, антиокислительные препараты осуществляют защитный эффект, снижая содержание продуктов ПОЛ, вероятно, вследствие инактивации липидных радикалов, а также индуцируя увеличение

активности АОС ЦП/ТФ в плазме крови больных ИБС. Полученные результаты свидетельствуют о возможностях коррекции нарушений АОЗ и уровней печеночных трансаминаз с помощью этих препаратов с широкими фармакологическими свойствами, используемых наряду со статинами в комплексной терапии больных ИБС с изменениями ПОЛ-АОЗ, что сопровождается уменьшением длительности ишемии миокарда.

Заключение

Больные ИБС: ПИСК с ДЛП имеют достоверные изменения ПОЛ-АОЗ в виде накопления ДК и ТБК-РП, снижения антиокислительной активности тканевых ферментов СОД на 28% и ГП на 41% и АОС ЦП/ТФ на 33% по сравнению с условно здоровыми людьми. Активность АОС ЦП/ТФ в плазме крови обратно коррелирует с длительностью ишемии миокарда ($r=-0,34$, $p=0,004$).

Литература

1. Belaya O.L., Bayder L.M., Kuropteva Z.V. Study of antioxidant system ceruloplasmin/transferrin blood and plasma activity in stable coronary heart disease patients by electronic spin resonance. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry 2006; 4: 46-9. Russian (Белая О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В. Изучение активности антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин в крови и плазме у больных ИБС со стабильной стенокардией II и III ФК методом электронного парамагнитного резонанса. Вopr биол мед и фармацевт хим 2006; 4: 46-9).
2. Belaya O.L., Bayder L.M., Kuropteva Z.V. Study of antioxidant mexydol effect on contents of plasma proteins ceruloplasmin and transferrin and lipid peroxidation in stable coronary heart disease patients with dyslipidemia. News of medical-biological sciences 2005; 2: 71-6. Russian (Белая О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В. Изучение действия антиоксидантного препарата мексидол на содержание плазменных белков церулоплазмينا и трансферрина и процессы перекисного окисления липидов у больных стабильными формами ИБС с дислипидемией. Нов мед-биол наук 2005; 2: 71-6).
3. Burlakova E.B. Bioantioxidants: yesterday, today, tomorrow. In: Panorama of modern chemistry of Russia. Chemical and biological kinetic, new horizons. Moscow: Chemistry; 2005.2.pp.10-46. (Russian Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты: вчера, сегодня, завтра. Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика, новые горизонты. М. «Химия» 2005; 2: 10-46).
4. Golikov A.P., Polumiskov V.Yu., Mikhin V.P., et al. Antioxidants-cytoprotectors in cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 6: 66-74. Russian (Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6: 66-74).
5. Gorokhova S.G. Coenzyme Q₁₀ in adjuvant therapy of cardiovascular disease. Russian Medical Journal 2008;16; 11: 558-1560. Russian (Горохова С.Г. Коэнзим Q₁₀ в адывантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2008;16 (11): 1558-60).
6. Drinitzina S.V., Zateichikov D.A. Antioxidant properties of statins. Cardiology 2005; 45; 4:65-72. Russian (Дриницына С.В., Затеишников Д.А. Антиоксидантные свойства статинов. Кардиология 2005; 45; 4: 65-72).
7. Zakirova A.N. Clinical and haemodynamic effects of antioxidant ceruloplasmin in coronary heart disease patients. Cardiology 1995; 3:33-35. Russian (Закирова А.Н. Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмينا у больных ИБС. Кардиология 1995; 3: 33-5).
8. Kozlov A.V., Sergienko V.I., Vladimirov Yu.A. et al. Antioxidant system ceruloplasmin/transferrin in experimental hypercholesterolemia. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1984; 12: 668-671. Russian (Козлов А.В., Сергиенко В.И., Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Антиоксидантная система трансферрин – церулоплазмин при экспериментальной гиперхолестеринемии. Бюлл exper биол 1984;12: 668-71).
9. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Antioxidants in complex therapy of atherosclerosis: pro et contra. Cardiology 2004; 2: 72-81. Russian (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология 2004; 2: 72-81).
10. Podoprigozova V.G. ESR-spectroscopy of antioxidant system ceruloplasmin/transferrin in clinical practice. Materials of 4-th National scientific and practical Conference with international participation «Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health».Smolensk 2005; pp.82-3. Russian (Подопригорова В.Г. ЭПР-спектроскопия антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин в клинической практике. Сб. трудов «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». 4-ая национальная научно-практическая конференция с международным участием. Смоленск 2005; 82-3).
11. Smirnov L.D. Structure, pharmacologic properties and medical use of heteroaromatic antioxidants. In: Panorama of modern chemistry of Russia. Chemical and biological kinetic, new horizons. Moscow: Chemistry; 2005. 2.pp.112-7. Russian (Смирнов Л.Д. Структура, фармакологические свойства и медицинское применение гетероароматических антиоксидантов. Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика, новые горизонты. М. «Химия» 2005; 2: 112-7).
12. Deedwania P., Stone P.H., Merz C.N.B., et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation 2007; 115: 700-7.
13. Mortensen S., Leth A., Agner E, et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Mol Aspects Med 1997; 18: 137-44.
14. Palomaki A., Maliniemi K., Solakivi T. Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo. J Lipid Res 1998;39: 1430-7.
15. Wagner A.H., Kohler T., Ruckschloss U., et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 61-6.

Антиишемический эффект метопролола и риск развития нарушений углеводного обмена у больных стенокардией

Бочкарева Е. В.*, Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К.,
Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

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

Цель. Оценить толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных стабильной стенокардией (СтС) в зависимости от антиишемического эффекта (АИЭ) при приеме метопролола (МП).

Материал и методы. Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной СтС напряжения II-III ФК и положительным тестом с физической нагрузкой (ТФН). Время появления $\downarrow ST \geq 1$ мм соответствовало пороговой продолжительности нагрузки (Тпорог.). АИЭ при приеме 50 мг/сут. и 100 мг/сут. МП оценивали методом парных ТФН. Препарат обладал АИЭ, если увеличение Тпорог. составляло ≥ 120 с. Выбранную дозу МП назначали по 2 раза в сут. в течение 1 мес. Гемодинамический эффект оценивали по динамике ЧСС, АД и двойного произведения Тест на толерантность к глюкозе проводили до начала приема МП и через 1 мес. Чувствительность тканей к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$, инсулинорезистентность по показателю HOMA2-IR.

Результаты. Наличие АИЭ отмечено у 57% больных, отсутствие АИЭ у 43%. Группы не различались по степени влияния МП на ЧСС, АД и ДП. Выявлены различия в глюко-метаболическом статусе больных в зависимости от наличия или отсутствия АИЭ при приеме

МП. До лечения у больных с АИЭ концентрация глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки глюкозой была выше, ($p=0,028$, $p=0,043$), а значения индекса $ISI_{0,120}$ ниже, чем у больных без АИЭ ($p=0,023$). У 4 больных с АИЭ до лечения имелась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), через 1 мес. – у 8. При отсутствии АИЭ данное нарушение не выявлено.

Заключение. Впервые выявлена связь между АИЭ при приеме МП и сниженной чувствительностью периферических тканей к инсулину ($ISI_{0,120}$) у больных СтС. Проведение парного ТФН с разовой дозой МП до начала лечения позволяет выявлять больных, имеющих высокий риск развития нарушений углеводного обмена при его приеме.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, метопролол, тест с физической нагрузкой, антиишемический эффект, тест на толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, $ISI_{0,120}$, HOMA-IR.

Поступила 08/06-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 23-28

Antiischemic effects of metoprolol and the risk of carbohydrate metabolism disturbances in angina patients

Bochkareva E. V.*, Alexandrovich O. V., Bardybakhin P. Yu., Butina E. K., Kucheryavaya N. G., Ozerova I. N., Metelskaya V. A.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the association between antiischemic effects (AIE) of metoprolol (MP), glucose tolerance, and insulin sensitivity in patients with stable angina (SA).

Material and methods. The study included 28 male patients, aged 46-68 years, with stable effort angina, Functional Class II-III, and positive exercise stress test (EST). The time of the ST segment depression by ≥ 1 mm defined the threshold exercise stress time. MP in a selected dose was administered twice a day, for one month. Its hemodynamic effects were assessed by the dynamics of heart rate (HR), blood pressure (BP), and double product (DP). Glucose tolerance test (GTT) was performed at baseline (before MP administration) and after one month of MP treatment. Tissue insulin sensitivity and insulin resistance (IR) were assessed by $ISI_{0,120}$ and HOMA-IR parameters, respectively.

Results. AIE was registered in 57% of the patients, while 43% failed to demonstrate it. Both groups did not differ by the extent of MP impact on the levels of HR, BP, and DP. The presence or absence of AIE was linked

to selected parameters of glucose metabolism. In patients with AIE, the pre-treatment levels of glucose and insulin 2 hours after glucose load were higher ($p=0,028$ and $0,043$, respectively) and $ISI_{0,120}$ values lower than in patients without AIE ($p=0,023$). Among participants with AIE, impaired glucose tolerance (IGT) was observed in 4 at baseline and in 8 one month later; among patients without AIE, IGT was not registered.

Conclusion. For the first time, the presence of AIE during MP therapy of SA patients was linked to the decreased insulin sensitivity of peripheral tissues ($ISI_{0,120}$). Paired EST with a single MP dose at baseline provides an opportunity to identify the patients with a higher risk of metabolic disturbances during the longer-term MP treatment.

Key words: stable effort angina, metoprolol, exercise stress test, antiischemic effect, glucose tolerance test, insulin sensitivity, $ISI_{0,120}$, HOMA-IR.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 23-28

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: ebochkareva@gnicpm.ru

[Бочкарева Е. В. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Александрович О. В. – с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Бардыбахин П. Ю. – врач-дежурный, Бутина Е. К. – с.н.с. лаборатории, Кучерявая Н. Г. с.н.с. лаборатории, Озерова И. Н. – в.н.с. отдела, Метельская В. А. – руководитель отдела].

Терапевтический эффект β -адреноблокаторов (β -АБ) при стенокардии (Ст.) напряжения основан на уменьшении степени несоответствия между величиной кровотока в стенозированных коронарных артериях (КА) и потребностью миокарда в кислороде при нагрузке и достигается за счет замедления частоты сердечных сокращений (ЧСС), ослабления сократимости сердца и снижения артериального давления (АД) [1].

Независимо от гемодинамического эффекта, блокада β -адренорецепторов непосредственно влияет также на метаболизм субстратов, обеспечивающих энергетические потребности миокарда. В частности, β -адреноблокада сопровождается снижением использования миокардом свободных жирных кислот (СЖК), переключением клеточного метаболизма на более интенсивное использование глюкозы и повышением тканевого уровня аденозинтрифосфата (АТФ) [2-4]. В результате этого, доступность глюкозы и возможность компенсаторного использования ее в миокарде, в т.ч. при ишемии, может являться одним из механизмов, обуславливающих антиишемическую эффективность β -АБ при Ст. Логично предположить, что антиишемическая эффективность β -АБ может зависеть от глюкометаболического статуса и наличия у больных нарушений углеводного обмена, встречающихся при ишемической болезни сердца (ИБС) в ~2 раза чаще, чем в популяции [5].

В настоящее время оптимальным способом оценки состояния углеводного обмена у больных ИБС является тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) [6]. Дополнительное определение содержания в крови инсулина при проведении ТТГ позволяет также оценить инсулинорезистентность (ИР) тканей [7-10].

Цель исследования: оценить толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных Ст. в зависимости от антиишемического эффекта (АИЭ) при приеме одного из наиболее часто применяемых β -АБ — метопролола.

Материал и методы

Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной Ст. напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадского общества кардиологов, не принимавших β -АБ. Наличие ИБС верифицировано данными анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) и/или результатами коронароангиографии (КАГ). Все больные имели положительные результаты теста с физической нагрузкой (ТФН) на тредмиле, который сопровождался приступом Ст. средней интенсивности и снижением сегмента ST ишемического типа глубиной ≥ 1 мм ($\downarrow ST \geq 1$ мм). Интервал времени от начала ФН до появления $\downarrow ST \geq 1$ мм принимали за пороговую продолжительность нагрузки (Тпорог.).

В исследование не включали больных с наличием сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов, противопоказаниями к приему β -АБ и проведению ТФН, с тяжелыми сопутствующими

заболеваниями, а также при невозможности полной отмены всей предшествующей медикаментозной терапии за исключением сублингвального приема нитроглицерина (Нтг).

АИЭ разовых доз метопролола в дозе 50 мг/сут. и 100 мг/сут. оценивали методом парных ТФН [11, 12]. В один и тот же день больной выполнял 2 ТФН, по одинаковому протоколу: первая ФН до приема препарата, вторая — через 2 ч после приема. Препарат обладал АИЭ, если Тпорог. увеличивалась на ≥ 120 с при второй нагрузке по сравнению с первой. Если увеличение Тпорог. (Δ Тпорог.) составляло < 120 с, АИЭ отсутствовал. Парный ТФН с дозой метопролола 100 мг/сут. проводили только при неэффективности 50 мг/сут. препарата и отсутствии противопоказаний к увеличению дозы.

Выбранную разовую дозу метопролола назначали 2 раза в сут. на протяжении 1 мес.; в конце этого периода проводили контрольный ТФН через 2 ч после приема очередной дозы. Если эффективная доза метопролола не была подобрана, назначали максимальную, хорошо переносимую дозу препарата.

Гемодинамический эффект метопролола оценивали с учетом показателя $\Delta\%$, характеризующего степень изменения ЧСС, систолического (САД), диастолического АД (ДАД), двойного произведения (ДП) на фоне препарата относительно исходного уровня и рассчитанного по формуле:

$$\Delta\text{ЧСС}\%(\text{АД, ДП}) = [\text{ЧСС}_2(\text{АД}_2, \text{ДП}_2) - \text{ЧСС}_1(\text{АД}_1, \text{ДП}_1)] / \text{ЧСС}_1(\text{АД}_1, \text{ДП}_1) \times 100\%$$
, где 1 — до приема, 2 — через 2 ч после приема.

Формула для расчета ДП, являющегося эквивалентом поглощения кислорода миокардом: $\text{САД} \times \text{ЧСС} / 100$ (усл.ед.).

Для изучения связи между АИЭ препарата и состоянием углеводного обмена пациенты были протестированы на толерантность к глюкозе до лечения и в конце периода приема метопролола. Забор крови из вены осуществляли натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. В сыворотке крови измеряли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом и концентрацию инсулина радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic). Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999 г.

Чувствительность к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела (МТ) и уровней глюкозы и инсулина до и через 120 мин после ФН в ТТГ [7]. Индекс $ISI_{0,120}$ отражает в основном чувствительность к инсулину периферических тканей. Уменьшение показателя $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину и повышении их ИР.

ИР оценивали по индексу HOMA2-IR (Homeostatic Model Assessment) с использованием компьютерной программы «HOMA model» [8]. Индекс HOMA2-IR позволяет получить более правильную, не завышенную оценку ИР по сравнению с индексом HOMA1-IR, рассчитанному по формуле [8]. Значения HOMA2-IR примерно в 1,5 раза ниже значений HOMA1-IR [9], оба показателя отражают, главным образом, ИР ткани печени [10].

При статистической обработке данных использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики (Statistica 7): определение средних значений показателей (М), стандартного отклонения (SD) для показателей ТФН, медианы (Me)

Таблица 1

Влияние метопролола на Тпорог, АД, ЧСС и ДП у больных Ст. в зависимости от АИЭ разовой дозы препарата (M ± SD)

Показатель	АИЭ+ (n=16)			АИЭ- (n=12)		
	Разовый прием МП		Регулярный прием МП 1 мес.	Разовый прием МП		Регулярный прием МП 1 мес.
	Исх.	2 ч		Исх.	2 ч	
Тпорог, с	328,9±88,8	544,4±107,2*	534,7±111,3*	307,6±103,7	354,2±31,3*#	349,8±93,6*#
ΔТпорог, с	-	211,7±80,4	198,0±88,9	-	46,6±34,0#	46,2±67,5#
ЧСС пок. уд/мин	81,0±8,8	61,6±6,9*	67,6±10,2*	74,2±8,8	59,3±9,0*	62,3±7,5*
САД пок., мм рт.ст.	125,6±12,1	116,3±15,9*	115,6±11,4*	125,8±9,5	107,1±14,2*	113,8±12,1*
ДАД пок., мм рт.ст.	78,4±3,5	72,8±8,9*	71,6±7,5*	78,3±3,9	70,0±6,7*	72,9±5,8*
ЧСС порог., уд/мин	109,7±7,1	99,8±8,5*	102,1±8,6*	101,6±9,4	91,3±9,3*#	91,3±7,7*#
САД порог., мм рт.ст.	155,3±13,8	152,8±18,4	158,1±11,4	153,8±14,5	142,5±18,7*	144,6±14,8
ДАД порог., мм рт.ст.	92,8±8,2	89,7±6,2	93,8±6,5	92,9±8,1	85,0±9,1*	88,3±7,5
ДП пок. (ед)	101,6±13,4	71,4±11,4	77,4±8,0	93,1±10,5	63,1±9,9	70,8±10,5
ДП порог. (ед)	170,2±17,9	152,2±19,6	155,9±15,9	155,9±17,6	129,4±16,9	134,9±14,5
ΔЧСС% пок.	-	-23,8±6,5	-16,1±12,7	-	-19,6±10,6	-15,7±7,7
ΔЧСС% порог	-	-9,0±6,0	-6,8±7,1	-	-10,2±3,7	-9,9±6,8
ΔСАД% пок.	-	-7,6±7,8	-7,4±11,1	-	-15,1±6,6	-9,3±10,2
ΔСАД% порог.	-	-1,6±7,7	-1,1±8,2	-	-7,3±8,5	-3,4±7,6
ΔДП% пок.	-	-29,7±6,4	-22,1±16,5	-	-31,6±11,5	-23,6±10,0
ΔДП% порог.	-	-10,6±8,1	-7,7±11,9	-	-16,7±8,8	-12,8±10,5

Примечание: Исх – до приема препарата; 2 часа – после приема разовой дозы, МП – метопролол; ЧСС пок., АД пок., ДП пок. – значение показателя в покое; ЧСС порог., АД порог., ДП порог. – на пороговом уровне нагрузки; * – $p < 0,05$ – достоверность различий с соответствующим показателем до приема препарата в одной гр больных по критерию Вилкоксона; # – $p < 0,05$ – достоверность различий в значениях соответствующего показателя между гр по критерию Манна-Уитни.

и межквартильного интервала (25%-75%) для показателей углеводного обмена. Достоверность различий результатов ТФН оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, Вилкоксона и Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты

По результатам парных ТФН больные были распределены в 2 группы (гр.): у 16 больных препарат был эффективен – (АИЭ+), у 12 больных (АИЭ-) отсутствовал.

До лечения группы больных с наличием и отсутствием АИЭ при приеме разовых доз метопролола не различались по ФК Ст. и показателю переносимости ФН (Тпорог.) (таблица 1).

В обеих гр. больных, при приеме метопролола, наблюдалось существенное урежение ЧСС, снижение САД и ДАД (таблица 1). Причем, по степени изменения гемодинамических показателей (Δ%) указанные гр. больных не различались, в т.ч., по динамике показателя ДП (ΔДП% пок., ΔДП% порог.). Следовательно, АИЭ- при приеме метопролола не было связано со слабым или недостаточно выраженным влиянием препарата на показатели гемодинамики.

До лечения обследованные гр. больных не различались по уровню глюкозы и инсулина в крови натощак (таблица 2). Вместе с тем, при ТТГ были выявлены существенные различия

в показателях, характеризующих толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. У больных с АИЭ+ отсутствовало восстановление исходного уровня глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки глюкозой, при этом постпрандиальные показатели глюкозы ($p = 0,028$) и инсулина ($p = 0,043$) были более высокими по сравнению с гр. больных АИЭ-. В гр. больных с АИЭ+ метопролола чувствительность периферических тканей к инсулину, оцененная по индексу $ISI_{0,120}$, была почти в 2 раза ниже, чем у больных с отсутствием такого эффект ($p = 0,023$), тогда как по индексу ИРНОМА2-IR группы не различались (таблица 2). До начала лечения у 4 из 16 больных с АИЭ+ была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). В гр. с АИЭ- метопролола случаев НТГ не было отмечено.

Через 1 мес. приема метопролола у больных с АИЭ- наблюдалось снижение концентрации глюкозы в крови натощак ($p = 0,026$), тогда как у больных с АИЭ+ указанный показатель не изменялся (таблица 2). При ТТГ в обеих гр. больных было выявлено увеличение концентрации глюкозы через 2 ч. после ФН по сравнению с периодом до лечения ($p = 0,16$; $p = 0,16$); статистически значимых изменений уровня инсулина при этом отмечено не было. Вместе с тем, у больных с АИЭ+ метопролола сохранялись более высокие значения постпрандиальной глюкозы ($p = 0,021$) и инсулина ($p = 0,055$),

Таблица 2

Показатели углеводного обмена исходно и через 1 мес. приема метопролола в зависимости от АИЭ препарата (Ме, 25%-75%)

Показатели	АИЭ+ (n=16)		АИЭ- (n=12)	
	До лечения (1)	МП, 1 мес. (2)	До лечения (3)	МП, 1 мес. (4)
Глюкоза натощак, мг/дл	97,5 (90,0-110,5)	96,0 (87,0-105,0)	100,0 (98,5-106,0)	91,0* (89,0-107,5)
Инсулин натощак, мкМЕд/мл	9,7 (6,5-17,6)	7,0 (5,4-11,5)	10,4 (8,4-12,3)	11,5 (4,3-16,5)
Глюкоза 2 ч, мг/дл	118,0 (99,5-136,5)	131,5 (103,0-156,0)	96,0# (70,0-119,5)	102,5# (90,0-130,0)
Инсулин 2 ч, мкМЕд/мл	67,3 (18,9-101,1)	59,4 (20,2-94,9)	20,5 # (10,-41,9)	28,8 (20,6-44,5)
ISI _{0,120}	57,0 (52,4-98,8)	60,1 (47,0-90,9)	104,2# (62,8-149,3)	83,3 (66,8-99,3)
НОМА2-IR	1,30 (0,9-2,25)	0,90 (0,70-1,50)	1,35 (1,15-1,65)	1,50 (0,55-2,15)

Примечание: МП – метопролол;

* – $p < 0,05$ – достоверность различий с периодом до лечения в одной гр больных по критерию Вилкоксона; # – $p < 0,05$ – достоверность различий в значениях показателя между гр по критерию Манна-Уитни.

а также более низкие значения индекса $ISI_{0,120}$ ($p=0,082$), чем в гр. с АИЭ-. Статистически значимой динамики индекса ИР НОМА2-IR выявлено не было.

Через 1 мес. приема метопролола среди 16 больных с АИЭ+ число случаев НТГ увеличилось с 4 до 8, а среди больных с АИЭ- НТГ не наблюдалась.

По данным теста на тредмиле, через 4-5 нед. лечения в обеих гр. больных сохранялся уровень переносимости ФН, достигнутый при приеме разовой дозы препарата. Эффекта кумуляции или привыкания к действию препарата не отмечено. Частота приступов Ст. у больных АИЭ+ уменьшилась с $7,3 \pm 2,5$ до $3,2 \pm 1,9$ в нед. ($M \pm SD$, $p < 0,001$); у больных с АИЭ- не изменилась и составила $6,7 \pm 2,5$ и $6,3 \pm 1,8$ приступов в нед. до и после лечения соответственно.

Важно отметить, что на фоне приема метопролола концентрация глюкозы в крови натощак в обеих гр. больных не возрастала или даже снижалась (таблица 2), что создавало ложное представление об отсутствии негативного влияния препарата на показатели углеводного обмена.

Обсуждение

Оценка индивидуальной эффективности метопролола у больных Ст. напряжения с помощью парных ТФН показала, что препарат в среднетерапевтических дозах обладал АИЭ у 57% больных и не оказывал АИЭ у 43% больных, что соответствует имеющимся данным о более низкой антиангинальной эффективности β -АБ по сравнению с препаратами других классов. [11,12].

Обращал на себя внимание тот факт, что у больных с АИЭ- степень изменения показателей

гемодинамики при приеме метопролола была такой же, как и АИЭ+. Это означало, что у определенной части больных Ст. (в настоящем исследовании у 43%) существенное снижение потребности миокарда в кислороде, вызванное приемом метопролола, не приводило к улучшению переносимости ФН. С учетом данных литературы о неблагоприятном влиянии β -АБ на метаболизм глюкозы [13, 14], играющей важную роль в обеспечении энергетических потребностей миокарда, было высказано предположение, что возможность достижения антиишемического эффекта при приеме метопролола связана с глюко-метаболическим статусом пациента.

Анализ результатов ТТГ показал, что у больных с АИЭ+ метопролола имелись нарушения сопряженности в системе инсулин/глюкоза: низкая чувствительность периферических тканей к инсулину и наличие случаев НТГ. У больных АИЭ- нарушения параметров углеводного обмена по данным ТТГ не наблюдалось.

Вместе с тем, при обследовании больных натощак различий между гр. выявлено не было. Обращало внимание, что на фоне приема метопролола не наблюдалось развития гипергликемии, более того, у больных с АИЭ- через 1 мес. лечения содержание глюкозы в крови натощак достоверно снизилось. Это совпадало с данными [15] и могло быть связано с некоторым угнетением глюконеогенеза в печени на фоне приема метопролола, поскольку концентрация глюкозы в крови натощак определяется, главным образом, базальной продукцией глюкозы в данном органе [10]. В то же время, между больными обеих гр. не было выявлено различий по индексу ИР НОМА2-IR, что могло указывать на сходную чувствительность к инсулину печени (таблица 2).

Следовательно, различия в глюко-метаболическом статусе больных с наличием и отсутствием АИЭ метопролола наблюдались только в условиях нагрузки глюкозой. Выявленные различия указывали на сниженную чувствительность к инсулину периферических тканей у больных с наличием АИЭ+ метопролола, о чем свидетельствовали более низкие значения $ISI_{0,120}$, а наличие у 25% больных данной группы НТГ, которая, как было показано ранее [16], является следствием уменьшения инсулинозависимой утилизации глюкозы, вызванной ослаблением чувствительности скелетных мышц к инсулину. Факторами, вовлеченными в этот процесс, являются угнетение инсулин-зависимого транспорта глюкозы, синтеза гликогена и окисления глюкозы, что в свою очередь обусловлено нарушенной способностью мышц переключать энергетический обмен между СЖК и глюкозой.

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить у больных Ст. наличие связи между выраженной антиишемической эффективностью β -АБ метопролола (улучшение переносимости ФН, урежение ангинозных приступов) и более медленной инсулинозависимой утилизацией глюкозы из-за повышения ИР периферических тканей ($ISI_{0,120}$). Дизайн исследования не позволил охарактеризовать механизм, лежащий в основе выявленной связи между АИЭ метопролола и ИР периферических тканей. В частности, не было проведено определение содержания в крови СЖК. Вместе с тем известно, что блокада β -адренергических рецепторов вызывает торможение липолиза в жировой ткани и снижение содержания СЖК в крови, как было неоднократно отмечено в исследованиях с различными препаратами класса β -АБ [4,17,18]. Показано, что в процессе ФН, выполняемых на фоне приема β -АБ, относительный дефицит СЖК в крови приводит к более активной утилизации глюкозы периферическими тканями [19,20], при этом важным условием является поддержание в крови достаточного уровня глюкозы для использования ее сердцем и скелетными мышцами. В связи с этим, одним из факторов, ограничивающих, возможность выполнения ФН, может служить дефицит энергетического субстрата в результате торможения гликогенолиза в печени и мышцах, связанного с приемом β -АБ.

Результаты исследования позволяют высказать следующее предположение о характере взаимосвязи между АИЭ метопролола и глюко-метаболическим статусом больных Ст. Уменьшение доступности СЖК в качестве энергетического субстрата на фоне приема метопролола создавало относительный дефицит энергии, в т.ч. в миокарде, особенно значимый при выполнении ФН и требовало более активного использования глюкозы. У 43% больных

возможность более активного использования глюкозы была ограничена из-за снижения ее продукции в печени (эффект β -адренергической блокады) и быстрой утилизации периферическими тканями (высокий показатель чувствительности к инсулину $ISI_{0,120}$), в результате чего АИЭ метопролола, несмотря на снижение потребности миокарда в кислороде, не мог быть реализован.

В противоположность этому, наличие сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину и более длительное присутствие в крови относительно высоких концентраций глюкозы позволяли у 57% больных активно использовать этот субстрат для обеспечения энергетических потребностей миокарда и восполнения дефицита энергии, связанного с уменьшением доступности СЖК. Сочетание такого компенсаторного механизма со сниженной потребностью миокарда в кислороде обеспечивало выполнение большего объема работы без возникновения ишемии миокарда, т.е. приводило к развитию АИЭ.

К сожалению, у данной категории больных, изначально имеющих сниженную чувствительность периферических тканей к инсулину, прием метопролола может приводить к неблагоприятным последствиям, как в долгосрочной, так и в краткосрочной перспективе. В настоящем исследовании среди больных с АИЭ+ частота случаев НТГ увеличилась в 2 раза уже через 1 мес. регулярного приема препарата. Поэтому имеются все основания полагать, что больные СтС с АИЭ+ метопролола относятся к гр. повышенного риска развития нарушений углеводного обмена, связанных с приемом β -АБ. При необходимости назначения метопролола на длительный срок они нуждаются в более тщательном контроле за показателями углеводного обмена, включающем ТТГ.

С практической точки зрения является важным, что у больных стабильной Ст. напряжения АИЭ+ при приеме метопролола по данным парного ТФН может свидетельствовать о нарушенной сопряженности в системе инсулин/глюкоза и предиктором развития НТГ уже в течение первого месяца регулярного применения препарата.

Это позволяет рекомендовать парный ТФН с разовой дозой метпролола всем больным СтС до начала приема метопролола и, при АИЭ+, проведение дополнительного обследования с применением ТТГ через 4-5 нед. для выявления нарушений углеводного обмена. В случае невозможности выполнения парного ТФН, следует оценить антиангинальную эффективность метопролола в условиях повседневной активности пациента. Если на фоне монотерапии метопролола частота приступов урежается в >2 раза, целесообразно рассмотреть вопрос об углубленной оценке глюкометаболического статуса больного, в частности ТТГ.

Литература

1. Metelitsa VI. Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular drugs. 3rd edition, Moscow, MIA 2005; 160-9. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание, Москва, МИА 2005; 160-9).
2. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25:634-41.
3. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-6.
4. Sharma V, Dhillon P, Wambolt R, et al. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1609-20.
5. Bartnik M, Ryd n L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
6. Bartnik M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93: 72-7.
7. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(3): 177-84.
8. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
9. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2): 281-7.
10. Qureshi K, Clements RH, Saeed F, Abrams GA. Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Obesity* 2010; ID 741521, doi: 10.1155/2010/741521.
11. Metelitsa VI, Kokurina EV, Bochkareva EV. Individual selection of antianginal drugs in angina pectoris patients. *Soviet Archives of Internal Medicine* 1992; 64 (5): 559-64.
12. Butina EK, Kokurina EV, Dmitrieva NA, et al. The reduced sensitivity to anti-ischemic effect of propranolol and possibility of its correction at patients with stable angina. *Therapeutic Archive* 2002, 34-9. Russian (Бутина Е.К., Кокурина Е.В., Дмитриева Н.А. и др. Сниженная чувствительность к антиишемическому эффекту пропранолола и возможность ее коррекции у больных стабильной стенокардией. *Тер архив* 2002; 34-9).
13. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with beta-blockers determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254-62.
14. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q J Med* 2006; 99: 431-6.
15. Vardeny O, Zebrack J, Gilbert EM. Effects of beta-blocker titration on glucose homeostasis in heart failure. *J Pharm Technol* 2009; 25(2): 71-8.
16. Bokhari S, Emerson P, Israelian Z, et al. Metabolic fate of plasma glucose during hyperglycemia in impaired glucose tolerance: evidence for further early defects in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Ann J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E440-4.
17. Moro C, Polak J, Klimcakova E, et al. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(5): E864-9.
18. Moro C, Pillard F, Glisezinski I, et al. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(2): E505-13.
19. Mora-Rodriguez R, Hodgkinson BJ, Byerley LO, et al. Effects of β -adrenergic receptor stimulation and blockade on substrate metabolism during submaximal exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E752-60.
20. Geor RJ, Hinchcliff KW, Sams RA. β -Adrenergic blockade augments glucose utilization in horses during graded exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1086-98.

Значение уровня физической активности в вазомоторной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки

Носков С. М.¹, Заводчиков А. А.^{1*}, Евгеньева А. В.¹, Лаврухина А. А.¹,
Чаморовский А. Н.², Прокопенко О. Н.², Полетаева В. С.¹

¹Ярославская государственная медицинская академия; ²МУЗ Клиническая больница №9. Ярославль, Россия

Цель. Изучение частоты распространения ряда субклинических показателей атеросклероза среди пациентов с различным сердечно-сосудистым риском (ССР) и характера их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы.

Материал и методы. Объект исследования – 20 пациентов основной группы (ОГ) (11 мужчин и 9 женщин) с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), средний возраст 54,5±8,5 лет. Длительность заболевания составила 6,4±2,3 года. Контрольную группу (ГК) составили 20 лиц без ХИБС. О жесткости сосудистой стенки судили по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа с вычислением каротидно-фemorального индекса (КФИ). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ). Для оценки комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА) использовали ультразвуковое сканирование общей СА (ОСА). Всем пациентам проводилась велоэргометрия, определялась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН). Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор, определяя % активной клеточной массы (%АКМ) и % безжировой массы (%БЖМ) от общей массы тела (МТ).

Результаты. Прогностически неблагоприятное увеличение КФИ >12 м/с выявлено у 20% пациентов с ОГ и 10% из ГК (z=0,17,

p=0,87), вазомоторная дисфункция эндотелия при ЭЗВД <10% – у 65% пациентов ОГ и 50% пациентов ГК (z=0,74, p=0,46), увеличение КИМ > 0,9 мм – у 55% ОГ и 15% пациентов ГК (z=2,3, p=0,02). В основном пациенты с патологической жесткостью сосудов и вазомоторной дисфункцией эндотелия имели низкую ТФН. У пациентов с ХИБС и низкой ТФН установлены достоверные корреляции КФИ с %АКМ и %БЖМ (r=-0,32, p<0,05 и r=-0,36, p<0,05, соответственно), ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ (r=0,47, p<0,05 и r=0,5, p<0,05, соответственно), КФИ и ЭЗВД (r=-0,3, p<0,05). У пациентов ГК с низкой ТФН также выявлены корреляции ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ (r=0,72, p<0,05 и r=0,7, p<0,05, соответственно). В обеих группах имела место корреляция %АКМ и %БЖМ (r=0,49, p<0,05, r=0,55, p<0,05, соответственно, и r=0,34, p<0,05, r=0,31, p<0,05, соответственно).

Заключение. Таким образом, ЭЗВД и СРПВ в большей степени отражают снижение уровня физической активности и дезадаптации функционального состояния пациента, что может приводить к ускорению прогрессирования атеросклероза.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, субклинический атеросклероз, скорость пульсовой волны, эндотелий-зависимая вазодилатация, толерантность к физической нагрузке.

Поступила 04/07-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 29-32

Physical activity, vasomotor endothelial function, and arterial stiffness

Noskov S. M.¹, Zavodchikov A. A.^{1*}, Evgenyeva A. V.¹, Lavrukina A. A.¹, Chamorovsky A. N.², Prokopenko O. N.², Poletaeva V. S.¹

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Clinical Hospital No. 9. Yaroslavl, Russia

Aim. To study the prevalence of selected parameters of subclinical atherosclerosis and their association with muscle function and muscle volume in patients with different levels of cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. The study included 20 patients (11 men and 9 women; mean age 54,5±8,5 years) with chronic coronary heart disease (CCHD; mean duration 6,4±2,3 years) in the main group (MG), as well as 20 CCHD-free people in the control group (CG). Arterial stiffness was assessed by pulse wave velocity (PWV) and calculated carotid-femoral index (CFI). Endothelial function was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) in the reactive hyperemia (RH) test. Common carotid artery (CCA) ultrasound was performed in order to assess intima-media thickness (IMT) of carotid arteries. All participants underwent veloergometry (VEM); exercise capacity (EC) was measured by calculated metabolic equivalents (MET). Muscle tissue volume was assessed using a bioelectrical impedance analyser. The percentage of active muscle mass (%AMM) and fat-free muscle mass (%FFM), out of the total body mass, was calculated.

Results. Increased CFI values >12 m/s, as a marker of adverse prognosis, were observed in 20% CCHD patients and in 10% of controls (z=0,17; p=0,87). Vasomotor endothelial dysfunction (EDVD <10%) was registered in 65% and 50%, respectively (z=0,74; p=0,46), while increased IMT values >0,9 mm were observed in 55% and 15%, respectively (z=2,3; p=0,02). Most patients with pathologically increased arterial stiffness and vasomotor endothelial dysfunction had low EC. In CCHD patients with low EC, CFI significantly correlated with %AMM and %FFM (r=-0,32; p<0,05; and r=-0,36; p<0,05, respectively). EDVD significantly correlated with both %AMM and %FFM (r=0,47; p<0,05; and r=0,5; p<0,05, respectively). There was a significant correlation between CFI and EDVD (r=-0,3; p<0,05). In CG participants with low EC, EDVD correlated with %AMM and %FFM (r=0,723; p<0,05 and r=0,7; p<0,05, respectively). In both groups, %AMM and %FFM correlated with MET (r=0,49; p<0,05 and r=0,55; p<0,05, respectively; r=0,34; p<0,05 and r=0,31; p<0,05, respectively).

Conclusion. EDVD and PWV reflect the lower PA levels and functional disadaptation of CCHD patients, which can result in a faster progression of atherosclerosis.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: and-zavodchikov@yandex.ru

[Носков С. М. – ¹зав. кафедрой госпитальной терапии, Заводчиков А. А. (*контактное лицо) – ¹ассистент кафедры, Евгеньева А. В. – ¹ассистент кафедры, Лаврухина А. А. – ¹ассистент кафедры, Чаморовский А. Н. – ²врач-кардиолог, Прокопенко О. Н. – ²зав. отделением функциональной диагностики, Полетаева В. С. – ¹врач ЛФК МУЗ Клинической больницы №9].

Key words: chronic coronary heart disease, subclinical atherosclerosis, pulse wave velocity, endothelium-dependent vasodilatation, exercise capacity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 29-32

Показателями субклинического атеросклероза в настоящее время рассматривают: утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) с визуализацией бляшек (АБ) сонных артерий (СА), признаки поражения сосудов нижних конечностей — снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), как интегральный показатель повышения сосудистой жесткости и дисфункция эндотелия (ЭД). Все эти параметры являются независимыми прогностическими факторами и могут выступать в качестве суррогатных точек в оценке эффективности профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Вместе с тем, субклинические показатели атеросклероза можно обнаружить и у относительно здорового населения без высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), в то время как у пациентов уже имеющих манифестированные проявления атеросклероза: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перемежающаяся хромота (ПХ) — зачастую отсутствуют [5, 13]. Эти факты, в принципе, предполагают иное дополнительное клиническое значение традиционных субклинических показателей атеросклероза. По-видимому, следует учитывать вероятную роль в происхождении и развитии атеросклероза именно недостаточной физической активности (ФА), которая *per se* может быть причиной избыточной массы тела (ИзМТ), саркопении, гиперлипидемии (ГЛП), артериальной гипертензии (АГ).

Целью настоящего исследования было изучение распространенности ряда субклинических показателей атеросклероза у пациентов с различным ССР и их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 20 пациентов основной группы (ОГ) (11 мужчин и 9 женщин) с хронической ИБС, средний возраст $54,5 \pm 8,5$ лет. Длительность заболевания — $6,4 \pm 2,3$ года. У 50% ($n=10$) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), другие 50% ($n=10$) страдали стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, верифицированной при велоэргометрии (ВЭМ). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 95% пациентов ($n=19$), однако у всех была сохранена систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) (по данным ЭхоКГ); ФК ХСН определяли по критериям NYHA. Пациентов с I ФК ХСН было 20%, со II и III ФК — 80%. Из сопутствующих заболеваний чаще встречались АГ (90%), сахарный диабет 2 типа (СД-2) в стадии компенсации (10%), ИзМТ (50%) и ожирение (Ож) I степени (ст.) (35%). Все пациенты получали статины (90%), антиагреганты (90%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (80%), β -адреноблокаторы (60%).

Контрольную группу (ГК) составили 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин) средний возраст $51,6 \pm 9,8$ лет, страдающих АГ I-2 ст., не имеющих клинических проявлений атеросклероза: отсутствие сосудистых событий в анамнезе, клинической картины ИБС, ЦВБ, ПХ, отсутствие характерных изменений на ЭКГ в т.ч. при ВЭМ: с достижением субмаксимальной либо близкой к субмаксимальной частоты сердечных сокращений, отсутствие АБ при ультразвуковом исследовании общих СА (ОСА) (КИМ $< 1,3$ мм). Диагноз ХСН был выставлен у 75% пациентов, из которых 45% имели I ФК и 55% II ФК по критериям NYHA. По данным ЭхоКГ у всех лиц с ХСН была сохранена систолическая функция ЛЖ. ГК была сопоставима с ОГ по сопутствующей патологии: СД-2 в стадии компенсации (5%), ИзМТ (40%), Ож I ст. (50%), Ож 2 ст. (10%). В качестве антигипертензивной терапии пациенты получали ИАПФ либо антагонисты рецепторов ангиотензина II (100%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (80%), β -адреноблокаторы (15%), антагонисты кальция (10%).

О жесткости сосудистой стенки судили по СРПВ в сосудах эластического типа с вычислением каротидно-феморального индекса (КФИ) на аппарате Поли-Спектр-СРПВ (Нейрософт, Россия). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Nemio Toshiba XG. Для оценки толщины КИМ (ТКИМ) СА использовали ультразвуковое сканирование ОСА.

Всем пациентам проводили ВЭМ. Толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) определяли по количеству потребляемого кислорода, при вычислении метаболического эквивалента (МЕТ). Критерием низкой и ниже средней ТФН являлись МЕТ 4,4–7,3 для мужчин и 3,4–6,0 для женщин; средней и выше средней ТФН — МЕТ от 7,3 для мужчин и от 6,5 для женщин. Уровень повседневной ФА оценивался в баллах с помощью специализированной анкеты, состоящей из 11 вопросов с присвоением определенного количества баллов за каждый [11]. Низкий уровень ФА соответствовал 30–50 баллам, средний 50–70 баллам, высокий > 70 баллов.

Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор внутренних сред организма Диамант — АИСТ мини (Россия). В качестве основных показателей, свидетельствующих об объеме мышечной массы организма, были использованы % активной клеточной массы (% АКМ) и % безжировой массы (% БЖМ) от общей МТ.

При статистической обработке использовали программу STATISTICA (Data analysis software system, Statsoft, Inc. 2004) версия 7.0. Вычислялись средние, стандартные отклонения и их различия по Стьюденту. Из непараметрических методов применяли критерий z . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

По ТФН все пациенты были разделены на группы (гр.) с низкой и умеренной ТФН — низкой/ниже средней ТФН и средней/выше средней ТФН. Все пациенты ОГ и ГК с низкой ТФН имели низкий уровень повседневной ФА ($31 \pm 10,5$

Таблица 1

Распределение больных ХИБС по уровню ТФН

Группы	ТФН	
	Низкая	Умеренная
ОГ (n / %)	11 / 55	9 / 45
ГК (n / %)	12 / 60	8 / 40

Таблица 2

Суррогатные субклинические показатели атеросклероза и объем мышечной массы у больных ХИБС при разной ТФН

Показатели	ТФН			
	Низкая		Умеренная	
	ОГ	ГК	ОГ	ГК
	n=11	n=12	n=9	n=8
КФИ (м/с)	9,6±1,4*	9,9±1,8*	8,55±1,9	7,8±2,4
ЭЗВД (%)	5,7±3,7*	7,9±1,5*	12,4±3,1	14,1±3,9
ТКИМ (мм)	0,82±0,14#	0,73±0,14	0,75±0,1	0,71±0,13
%АКМ	48,2±5,0*	46,8±4,1*	56,7±7,3	55,9±9,1
%БЖМ	76,4±8,4*	72,4±6,0*	88,6±7,5	84,6±8,3

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) в ОГ и ГК между гр. с низкой и сохраненной ТФН. # – достоверные различия ($p < 0,05$) между ОГ и ГК.

и $33,3 \pm 11,9$ балла ОГ и ГК, соответственно), в то время как у пациентов умеренной ТФН был средний уровень повседневной ФА: $61 \pm 8,1$ и $63 \pm 6,3$ балла ОГ и ГК, соответственно. Распределение пациентов на гр. по уровню ТФН представлено в таблице 1.

Прогностически значимое увеличение КФИ > 12 м/с было отмечено у 20% пациентов ОГ и 10% ГК. Не выявлено зависимости от стажа заболевания, наличия либо отсутствия ИМ в анамнезе, ТКИМ. Следует отметить, что все пациенты с КФИ > 12 м/с имели низкую ТФН.

Вазомоторную ЭД при ЭЗВД $< 10\%$ наблюдали у 65% пациентов ОГ и 50% пациентов ГК ($z = 0,74$, $p = 0,46$), причем основная доля пациентов с ЭД приходилась на гр. низкой ТФН – 85% и 90%, соответственно.

ТКИМ $> 0,9$ мм отмечена у 55% пациентов ОГ и 15% пациентов ГК ($z = 2,3$, $p = 0,02$). При этом только 65% пациентов ОГ и 70% пациентов ГК с утолщением КИМ были из гр. низкой ТФН.

Данные о жесткости сосудистой стенки, ЭЗВД, ТКИМ и объему мышечной массы представлены в таблице 2.

Выявлена зависимость суррогатных субклинических показателей атеросклероза от объема мышечной массы. В частности, у пациентов ОГ наблюдалась достоверная обратная корреляция КФИ с %АКМ и %БЖМ в гр. низкой ТФН – $r = -0,32$ ($p < 0,05$) и $r = -0,36$ ($p < 0,05$), соответственно; ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ в гр. низкой ТФН – $r = 0,47$ ($p < 0,05$) и $r = 0,5$ ($p < 0,05$), соответственно; КФИ и ЭЗВД в гр. низкой ТФН – $r = -0,3$ ($p < 0,05$). У пациентов ГК с низкой ТФН также отмечена

корреляция ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ – $r = 0,72$ ($p < 0,05$) и $r = 0,7$ ($p < 0,05$), соответственно. У всех пациентов ОГ и ГК имеет место прямая корреляция %АКМ и %БЖМ с МЕТ – $r = 0,49$ ($p < 0,05$), $r = 0,55$ ($p < 0,05$), соответственно, и $r = 0,34$ ($p < 0,05$), $r = 0,31$ ($p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

Пациенты ОГ и ГК были сопоставимы по уровню ТФН, несмотря на то, что в ОГ были пациенты, перенесшие ИМ, а критерием прекращения пробы на ВЭМ были характерные изменения на ЭКГ. Причинами низкой ТФН среди лиц ГК могут быть как низкая тренированность, так и наличие ХСН, одним из основных показателей тяжести и прогноза которой является снижение физической работоспособности, что ассоциируется в основном с периферическими нарушениями [14].

Ряд исследований свидетельствуют о достаточно высокой частоте субклинического атеросклероза среди взрослого населения, колеблющейся от 35% до 41% [5, 8]. Логично предположить, что при атеросклерозе и на стадии клинических симптомов его суррогатные субклинические показатели должны также присутствовать. В настоящем исследовании повышенную жесткость сосудистой стенки имела лишь пятая часть пациентов ОГ и почти столько же в ГК.

ЭД была выявлена с равной частотой в обеих обследованных гр. Лишь ТКИМ значимо превалировала в ОГ.

Считается, что артериальная жесткость является интегральным показателем ССР и отражает воздействие на организм отрицательных факторов

в течение жизни человека, таких как повышенное АД [9], курение [15], гиперхолестеринемия [7, 16], Ож [2, 4] и др. В настоящем исследовании повышение артериальной жесткости наблюдалось в основном у пациентов с низкой ТФН как в ОГ, так и в ГК. Это согласуется с данными других авторов, указывающих на зависимость жесткости сосудистой стенки от уровня ФА и улучшение эластических свойств на фоне различных тренировочных программ [6, 10, 12, 17].

Одна из основных задач эндотелия как нейро-эндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном ФН кровоснабжении. Выявленная ЭД в гр. именно низкой ТФН как у пациентов с манифестированным атеросклерозом, так и без него свидетельствует о том, что нарушение вазодилатирующей способности сосудистого эндотелия наряду со СРПВ являются отражением снижения уровня ФА и дезадаптации функционального состояния пациента, что может приводить к ускорению прогрессирования атеросклероза.

Подтверждением этой гипотезы может служить выявленная в ходе настоящего исследования достоверная корреляция ЭЗВД и КФИ с объемом мышечной массы пациента. Объем мышечной массы определяет возможность к экстракции и утилизации кислорода, соответственно ТФН.

Таким образом, наиболее часто применяемые в клинической практике показатели субклинического атеросклероза являются весьма лабильными, зависящими как от воздействия различных факторов: уровень АД, курение и т.д. [9, 15], так и от лекарственных препаратов, применяемых при лечении ХИБС [1, 3]. Полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые из этих показателей, в частности ЭЗВД и СРПВ у больных ХИБС во многом определяются уровнем физической работоспособности и состоянием периферической мускулатуры. Возможно, что положительная динамика данных параметров при некоторых видах медикаментозной терапии также опосредована повышением уровня ФА пациентов, а не непосредственным воздействием лекарственных средств. Эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Benetos A, Adamopoulos Ch., Bureau J.M., et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation* 2002; 105: 1202.
2. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, et al. SU.VI.MAX. Vascular Study. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005; 18(9 Pt 1): 1154-60.
3. Dilaveris P, Giannopoulos G, Riga M, et al. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr vasc pharmac* 2007; 5(3): 227-37. 6
4. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, et al; Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 875-82.
5. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 849-54.
6. Kakiyama T, Matsuda M. Effect of Physical Activity on the Distensibility of the Aortic Wall in Healthy Males. *Angiology* 1998; 49;10: 749-57.
7. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19(1): 22-7.
8. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236-41.
10. McClean CM, Clegg M, Shafat A, et al. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in healthy males. *Res Sports Med* 2011; 19(1): 1-13.
11. Nikiforova OA, Navalihina VI. Whether we are healthy: the methods, tests, questionnaires Evaluation guidelines. Kemerovo: KRIPKIПРО 2010; 74 с. Russian (Никифорова О.А., Навалихина В.И. Здоровы ли мы: методы, тесты, анкеты. Методические рекомендации. Кемерово: КРИПКИПРО 2010; 74 с).
12. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effect of low-intensity resistance training on arterial function. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(5): 743-8. Epub 2010 Oct 24.
13. Orlova JaA, Makarova GV, Jarovaja EB, et al. The prognostic value of various parameters of arterial stiffness in coronary artery disease. *Heart* 2009; 2: 98-103. Russian (Орлова Я. А., Макарова Г. В., Яровая Е. Б. и др. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. Сердце 2009; 2: 98-103).
14. Syrkin AL, Poltavskaja MG, Molchanova IV, et al. Muscular mechanisms of reduction of physical performance in chronic heart failure and the effects of beta-blockers. *Cardiology* 2005; 10: 31-8. Russian (Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. Кардиология 2005; 10: 31-8).
15. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *JACC* 2004; 44(9): 1911-7.
16. Wojciechowska W, Staessen JA, Stolarz K, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2 -344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004; 22(12): 2311-9.
17. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, et al. Effects of a three-month combined exercise program on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Apr 20. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x.

Клиническая эффективность реканализации хронических окклюзий коронарных артерий билатеральным способом

Рузанов И. С.*, Шитиков И. В., Титков И. В., Глухов Е. А., Санбаев А. К.,
Журавель М. С., Олейник А. О.

Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития России. Саратов, Россия

Цель. Изучить ангиографическую и клиническую эффективность эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА) билатеральным доступом в непосредственном и отдаленном периодах, сравнительно с тактикой консервативного лечения.

Материал и методы. Включены 56 больных ишемической болезнью сердца с ХОКА. Оценивался функциональный класс (ФК) стенокардии, клинически и по данным ЭКГ проб, локальная и глобальная сократимость миокарда по данным эхокардиографии. I группа (гр.) – 36 больных, которым выполнена попытка чрескожной коронарной ангиопластики ХОКА методом билатерального доступа. II гр. – 20 пациентов, оставались на консервативном лечении. Клиническая эффективность лечения оценивалась по результатам наблюдения в течение 12 мес.

Результаты. В I гр. изначально у 16 больных III ФК стенокардии, у 20 – II ФК. Из 36 попыток реканализации билатеральным доступом – 27 ангиографически успешны. Все ангиографически успешные процедуры имели непосредственный клинический успех. В отдаленном периоде клинический успех в I гр. отмечен у 20 пациентов. Зарегистрировано повышение глобальной сократимо-

сти миокарда с $54\pm 3\%$ до $56,9\pm 4\%$ ($p=0,03$). Во II гр. изначально III ФК стенокардии у 10 больных, II ФК у 10. В отдаленном периоде стабилизация клинического состояния достигнута у 15 пациентов. Фракция выброса левого желудочка $53,9\pm 2,4\%$ ($p=0,9$). Полученные осложнения коронарной ангиопластики не приводили к значимым ишемическим и геморрагическим событиям, а клинические показатели были значимо выше сравнительно с консервативной тактикой.

Заключение. Реканализации ХОКА билатеральным способом являются технически сложными вмешательствами, сопряженными с повышенным риском осложнений, требующими большого хирургического опыта оперирующего. Применение их оправдано при невозможности антеградного доступа, высоком анестезиологическом риске коронарного шунтирования, отказе пациента от кардиохирургического лечения.

Ключевые слова: хроническая окклюзия коронарной артерии, реканализация, коронарная ангиопластика, билатеральный доступ.

Поступила 08/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 33-37

Clinical effectiveness of bilateral recanalization of chronic coronary artery occlusion

Ruzanov I. S.*, Shitikov I. V., Titkov I. V., Glukhov E. A., Sanbaev A. K., Zhuravel M. S., Oleynik A. O.
Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov, Russia

Aim. To assess the short- and long-term angiographic and clinical effectiveness of endovascular bilateral recanalization of chronic coronary artery occlusion (CCAO), compared to conservative therapeutic strategy.

Material and methods. The study included 56 patients with coronary heart disease and CCAO. Angina Functional Class (FC) was assessed clinically and in electrocardiography tests. Local and global myocardial contractility was assessed using echocardiography. Group I ($n=36$) included CCAO patients who underwent an attempt of bilateral percutaneous coronary angioplasty; Group II ($n=20$) included CCAO patients who were treated conservatively. Clinical effectiveness of the treatment was assessed at 12 months.

Results. At baseline, 16 and 20 Group I patients had FC III and II, respectively. Out of 36 attempts of bilateral recanalization, 27 were successful, based on the angiography results. All these 27 cases were also clinically successful in the short term, and 20 in the long term. Global myocardial contractility increased from $54\pm 3\%$ to $56,9\pm 4\%$ ($p=0,03$). In

Group II, 10 and 10 patients had baseline FC III and II, respectively. The long-term stabilisation of clinical status was observed in 15 patients, with the mean levels of left ventricular ejection fraction of $53,9\pm 2,4\%$ ($p=0,9$). Observed complications of coronary angioplasty did not result in clinically significant ischemic and haemorrhagic events, while the clinical improvement was substantially more pronounced, compared to Group II.

Conclusion. Bilateral CCAO recanalization is a technically demanding procedure, requiring an extensive surgical expertise and experience, and linked to a higher risk of complications. However, it could be used when the antegrade access is impossible; the anaesthesiological risk of coronary artery bypass graft surgery is high; and the patient refuses the cardiac surgery intervention.

Key words: chronic coronary artery occlusion, recanalization, coronary angioplasty, bilateral recanalization.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 33-37

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: cortison24@mail.ru

Тел.: 8 (917) 320 57 67, (8452) 20 22 06

[Рузанов И. С. (*контактное лицо) – аспирант, Шитиков И. В. – в.н.с. лаборатории, Титков И. В. – н.с. лаборатории, Глухов Е. А. – аспирант, Санбаев А. К. – врач-ординатор, Журавель М. С. – врач-ординатор, Олейник А. О. – зав. лабораторией инвазивной кардиологии].

Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА) до настоящего времени представляют одну из наиболее сложных проблем эндоваскулярной хирургии [1]. Несмотря на новейшие технологии и прогресс в технике реваскуляризации, который был достигнут в последние годы благодаря появлению ряда специализированных проводников и устройств, лазерных, ультразвуковых, вибрационных технологий [2], процедуры реканализации ХОКА по-прежнему более длительные, связаны с повышенным расходом контрастного вещества, лучевой нагрузкой, более высоким риском ишемических и геморрагических осложнений, рестенозов по сравнению с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) при неокклюзирующих поражениях [3–5]. Это связано с рентгено-морфологическими характеристиками окклюзирующих поражений, такими как, кальциноз, протяженность, извитость сосуда, неоптимальная визуализация дистального русла, мостовидные коллатерали и боковые ветви в месте окклюзии [6]. Вышеуказанные факторы значительно затрудняют проведение коронарного проводника в дистальный просвет коронарной артерии (КА), повышают риск опасных диссекций (D, E, F) и перфорации сосуда.

В ряде исследований было доказано, что реканализация ХОКА повышает качество жизни (КЖ), толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) у пациентов в сравнении с тактикой консервативного лечения. Известны нерандомизированные исследования, подтверждающие улучшение отдаленной выживаемости у пациентов с избранной инвазивной стратегией лечения ХОКА [7, 8, 13]. Для реканализации наиболее сложных форм ХОКА в 2004г был предложен метод билатерального доступа [1]. Такая техника позволила повысить процент успешных реканализаций [3], однако подобные процедуры более длительные и технически сложные, сопряжены с дополнительным риском осложнений со стороны коллатерального русла [4]. В результате вновь возникают вопросы о целесообразности применения подобных агрессивных технологий и их клинической эффективности в сравнении с тактикой консервативного лечения.

Цель исследования: изучить ангиографическую и клиническую эффективность тактики эндоваскулярной реканализации ХОКА методом билатерального доступа в непосредственном и отдаленном периодах, сравнить клинические результаты в отдаленном периоде с отдаленными клиническими результатами тактики консервативного лечения.

Материал и методы

В исследование включены 56 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хроническими окклюзирующими однососудистыми поражениями КА. Мужчин 42, женщин 14. Средний возраст 56 ± 7 лет.

Попытки антеградной реканализации хронической окклюзии предпринимались у 35 больных, однако завершились неудачей в связи с неблагоприятными анатомическими и ангиографическими особенностями поражения.

Все пациенты имели симптоматику стенокардии II–III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, выявленную клинически, по данным холтеровского мониторирования (ХМ) и нагрузочных ЭКГ проб. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила в среднем $54 \pm 3\%$, у 22 имелись очаги гипокинезии в бассейне окклюзированной КА.

В зависимости от тактики лечения все пациенты были разделены на 2 группы (гр.) (таблица 1). К гр. I отнесены 36 больных, которым было решено выполнить попытку чрескожной коронарной ангиопластики окклюзированной КА методом билатерального доступа. 20 пациентов, отнесенные к гр. II, оставались на консервативном лечении вследствие невозможности выполнения эндоваскулярного или кардиохирургического вмешательства, категорического отказа от оперативного лечения.

Под ангиографическим успехом коронарной ангиопластики понимали достижение финального антеградного кровотока TIMI III (Thrombolysis In Myocardial Ischemia (Phase III)) по дистальному руслу КА с резидуальным стенозом $< 30\%$ от референтного диаметра КА. Пациенты с ангиографически неуспешной попыткой коронарной ангиопластики исключались из дальнейшего анализа.

Клиническая эффективность лечения оценивалась в обеих гр. по результатам наблюдения в течение 12 мес. Под непосредственным клиническим успехом коронарной ангиопластики подразумевалось: полное отсутствие симптомов стенокардии или снижение ее симптомов на ≥ 2 ФК (результат клинического обследования, ЭКГ-проб с нагрузкой). Неуспешным непосредственным клиническим результатом коронарной ангиопластики считали: полное отсутствие клинического эффекта либо снижение признаков стенокардии лишь на 1 ФК, инфаркт миокарда (ИМ). Отдаленный клинический успех инвазивной и консервативной тактик подразумевал сохранение достигнутых результатов лечения в течение 12 мес., а также положительную динамику при ЭхоКГ (улучшение глобальной сократимости миокарда, уменьшение зон гипокинезии). Неблагоприятный результат в отдаленном периоде – увеличение ФК стенокардии либо возврат клинической симптоматики (по данным клинического обследования, нагрузочных ЭКГ-проб), ИМ.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы STATISTICA 6. Для оценки достоверности различий в независимых выборках применяли критерий Манна-Уитни, в связанных выборках – критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В I гр. изначально у 16 больных диагностирован III ФК стенокардии, у 20 – II ФК. Из 36 попыток реканализации билатеральным доступом 27 оказались ангиографически успешными. При этом у 9 пациентов процедура была прекращена по причинам: перфорации септальной коллатерали

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов I и II гр.

Характеристика	Гр. I (n=36)	Гр. II (n=20)
II ФК стенокардии	20	10
III ФК стенокардии	16	10
ФВ ЛЖ	54±3%	54±3%
Наличие зон гипокинезии миокарда	16	6

Таблица 2

Причины завершения вмешательства при неудачной попытке реканализации окклюзии билатеральным способом.

Причина	Количество (n)
Перфорация септальной коллатерали	1
Спазм коллатералей	5
Высокий или предельный расход контрастного вещества и/или высокая или предельная лучевая нагрузка	3

Таблица 3

Непосредственные клинические результаты у пациентов с ангиографически успешной коронарной ангиопластикой в I гр.

ФК стенокардии	До операции (n=36)	После операции (n=27)
Отсутствие клинических симптомов стенокардии	0	18
I ФК стенокардии	0	9
II ФК стенокардии	20	
III ФК стенокардии	16	

Примечание: $p < 0,01$.

Таблица 4

Отдаленные клинические результаты в I и II гр.

Характеристика	Гр 1 (n=27)	Гр 2 (n=20)
ФВ ЛЖ	56,9±4%	53,9±2,4%
$p=0,01$		
Отсутствие признаков стенокардии	14	0
I ФК стенокардии	9	1
II ФК стенокардии	2	9
III ФК стенокардии	1	8
НС	0	1
ИМ	1	1

Примечание: $p < 0,01$.

с формированием интрамуральной гематомы (n=1); выраженного спазма коллатералей (n=5), торпидного к селективному введению нитратов, что повлекло невозможность проведения проводника по коллатеральному руслу, а также обратимые ишемические изменения ЭКГ, нарушения сердечного ритма; высокого или предельного расхода контрастного вещества и/или высокой или предельной лучевой нагрузки (n=3) (таблица 2).

Все ангиографически успешные процедуры реканализации ХОКА имели непосредственный клинический успех. В I гр. в непосредственном периоде после коронарной ангиопластики отмечено полное отсутствие клинической симптоматики стенокардии и объективных признаков ишемии

миокарда у 16 пациентов, снижение на 2 ФК при сохранении объективных признаков ишемии миокарда – у 9 (таблица 3).

В отдаленном периоде клинический успех в I гр. был отмечен у 20 пациентов. При этом были сохранены достигнутые клинические результаты и результаты нагрузочных ЭКГ-проб, а также отмечена динамика на ЭхоКГ. Из 16 пациентов с очаговой гипокинезией в бассейне артерии-мишени, уменьшение зон нарушений локальной сократимости отмечено у 6 (37,5%). Также зарегистрировано повышение глобальной сократимости миокарда с 54±3% до 56,9±4% ($p=0,03$). У 2 пациентов вырос ФК стенокардии, у 4 – возврат клиники стенокардии. У 1 – ИМ (таблица 4). По результатам

повторной коронароангиографии (КАГ), причиной ухудшения клинического состояния стало прогрессирование атеросклеротического процесса в ранее интактном сегменте коронарного русла у 4 больных, рестеноз у 3. Следует отметить, что у одного пациента причиной ИМ стало развитие атеросклеротического процесса в КА, являвшейся донором коллатералей на момент проведения реканализации ХОКА. Таким образом, клиническая эффективность вмешательства в отдаленном периоде составила 74% ($p=0,00008$).

В II гр. изначально III ФК стенокардии был диагностирован у 10 больных, II у 10. В отдаленном периоде стабилизация клинического состояния была достигнута у 15 пациентов, из них у 4 отмечено уменьшение ФК стенокардии на 1, у 11 были сохранены изначальные клинические результаты. По данным ЭхоКГ ФВЛЖ составила $53,9 \pm 2,4\%$ ($p=0,9$). Убедительной динамики по локальной сократимости не получено (6 пациентов с локальной гипокинезией).

Неблагоприятный клинический результат во II гр. в отдаленном периоде отмечен у 5 пациентов: ИМ — 1, нестабильная стенокардия (НС) — 1, повышение ФК стенокардии — 3. При неблагоприятном отдаленном результате выполнялась повторная КАГ. Причиной клинического ухудшения стала прогрессия атеросклеротического процесса в бассейне другой КА. Таким образом, отдаленный клинический успех (стабилизация клинических показателей) отмечался во II гр. в 75% случаев ($p=0,06$).

Обсуждение

Внедрение новых агрессивных методов вновь затрагивает вопрос о целесообразности и эффективности эндоваскулярной реканализации ХОКА. Существующие исследования подтверждают улучшение КЖ, повышение ТФН в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ХОКА, сравнительно с пациентами, находившимися на консервативном лечении [13]. Ряд нерандомизированных исследований свидетельствует об улучшении отдаленной выживаемости после реканализации ХОКА [7], сравнительно с консервативной тактикой. Однако, единого мнения относительно клинической эффективности и безопасности билатеральных вмешательств при ХОКА в настоящее время нет. Сомнения связаны с дополнительными техническими трудностями при проведении данных процедур, более высоким риском кардиальных и экстракардиальных осложнений [3, 4]. Ангиографический успех билатеральных вмешательств по поводу ХОКА составляет 69% [3, 9]. Он во многом зависит от опыта хирурга. Клинический успех в отдаленном периоде снижается за счет формирования рестеноза, вероятность которого тем выше, чем протяженнее зона

поражения [10]. В результате наличие протяженной ХОКА с неблагоприятными ангиографическими характеристиками, особенно при предпринятых безуспешных попытках антеградной реваскуляризации, часто является решающим фактором в пользу выбора коронарного шунтирования (КШ) как метода реваскуляризации. Вместе с тем, в исследовании SYNTAX (*Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery*) [11] клинические результаты КШ были лучше у пациентов с многососудистыми поражениями. Авторами была разработана шкала SYNTAX Score, основанная на оценке в баллах всех неблагоприятных рентгеноморфологических факторов каждого выявленного стеноза КА. Баллы суммировались, и на основе интегрального показателя были разработаны рекомендации по выбору способа реваскуляризации миокарда. При изолированных либо многососудистых поражениях низкой или промежуточной градации по шкале SYNTAX Score (≤ 32 баллов), коронарная ангиопластика ХОКА оправдана, особенно с учетом сопутствующей патологии и высокого анестезиологического риска, отказа пациента от КШ. Таким образом, оправданы и вмешательства при коронарных окклюзиях билатеральным способом при низких и промежуточных значениях SYNTAX Score, развитых и визуализируемых межкоронарных коллатералей, достаточном хирургическом опыте оперирующего. В ходе выполненного исследования полученные интраоперационные осложнения не приводили к серьезным ишемическим и геморрагическим событиям. В отдаленном периоде в I гр. достоверно более низким был ФК стенокардии ($p<0,01$), более высокой ФВЛЖ ($p=0,01$). Показатели стабилизации клинического состояния в отдаленном периоде в обеих гр. были сопоставимы — 74% и 75%, соответственно. Однако стабилизация эта во II гр. была связана в основном с исходным II и III ФК стенокардии и отсутствием убедительной динамики по сократимости миокарда. По данным литературы, даже после перенесенного крупноочагового ИМ в бассейне окклюзированной КА может оставаться жизнеспособный миокард [12], кроме того, реканализованная артерия сама может стать донором коллатералей при прогрессировании атеросклероза в бассейне другой КА [2]. Реканализация ХОКА не снижает частоту ИМ и других больших кардиальных событий, согласно данным литературы. Однако отмеченный в I гр. ИМ возник вследствие прогрессирования атеросклероза в бассейне КА, являвшейся донором коллатералей на момент реканализации ХОКА. Вероятно, при избрании консервативной тактики такое событие могло иметь более тяжелое клиническое течение.

Для подтверждения целесообразности билатеральных коронарных вмешательств необходимо накопление хирургического опыта, дальнейшая разработка методологии, проведение исследований на более крупных группах пациентов.

Выводы

Реканализация ХОКА позволяет улучшить клиническое состояние пациентов, как в непосредственном, так и в отдаленном периоде.

Литература

1. Saito S. Progress in Angioplasty for Chronic Total Occlusions. Catheterization and cardiovascular interventions. 2010; 76: 541-2.
2. Weisz G, Moses JW. Contemporary Principles of Coronary chronic Total Occlusion Recanalization. Catheterization and cardiovascular interventions 2010; 75: S21-7.
3. Saito S. Different Strategies of Retrograde Approach in Coronary Angioplasty for Chronic Total Occlusion. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2008; 71: 8-19.
4. Favero L, Penzo C, Nikas D, et al. Cardiac and Extracardiac Complications During CTO Interventions: When to Stop a CTO Procedure. Interventional Cardiology 2010; 2(3): 355-67.
5. Bell MR, Berger PB, Menke KK, Holmes DR Jr. Balloon angioplasty of chronic total coronary artery occlusions: what does it cost in radiation exposure, time, and materials? Cathet Cardiovasc Diagn 1992; 25: 10-5.
6. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, et al. Angioplasty for Chronic Total Occlusion by Using Tapered-Tip Guidewires. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2003; 59: 305-11.
7. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of Recanalization of Chronic Total Occlusions: A Systematic Review and Meta-analysis. Am Heart J 2010; 160(1): 179-87.
8. Suero JA, Marso SP, Jones PG, *et al.*: Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. JACC 2001; 38: 409-14.
9. Current best practice in interventional cardiology/ edited by B. Meier 2010. Blackwell Publishing Ltd. P 231.
10. Schofer J, Rau T, Schluter M, Mathey DG. Restenosis after stenting of matched occluded and on-occluded coronary arteries Should there be a difference? Eur Heart J 1999; 20: 1175-81.
11. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-72.
12. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation 1997; 95: 1686-744.
13. Elezi S, Schuhlen H, Kastrati A, et al. Six months angiographic follow-up after stenting of chronic total coronary occlusions. JACC 1997; 29 (Suppl.A): 16A.

Реканализации ХОКА билатеральным способом являются технически сложными вмешательствами, сопряженными с повышенным риском осложнений, требующими большого хирургического опыта оперирующего. Однако применение этого метода вполне оправдано при невозможности антеградного доступа, высоком анестезиологическом риске КШ, а также при категорическом отказе пациента от кардиохирургического лечения.

Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом

Харченко М. С.¹, Эрлих А. Д.^{1*}, Косенков Е. И.², Масенко В. П.², Грацианский Н. А.¹

¹НИИ физико-химической медицины. Москва, Россия; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

Цель. Изучить прогностическое значение совместной оценки шкалы GRACE и уровня цистатина С в отношении развития ишемических и геморрагических осложнений за время госпитализации у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС).

Материал и методы. У 160 больных с ОКС, госпитализированных в ГКБ № 29 г. Москвы, и включенных во внутрибольничный регистр в первые сут. в стационаре определяли в крови цистатин С. Все больные лечились консервативно. За время госпитализации учитывались случаи смерти, а также развитие кровотечений. Разделительный уровень цистатина С – 1,53 мг/л.

Результаты. Высокий уровень цистатина С, высокий риск по шкале GRACE, а также их сочетание были связаны с достоверным увеличением риска развития геморрагических и ишемических осложнений в стационаре. Независимыми предикторами смерти стали значение шкалы GRACE (ОШ 1,05; 95%ДИ 1,02-1,08; $p=0,002$) и уровень цистатина С (ОШ 1,01; 95%ДИ 1,00-1,02; $p=0,025$), а независимыми предикторами тяжелых и умеренных кровотечений – проведение фибринолиза (ОШ 9,86; 95%ДИ 1,74-55,20; $p=0,01$), уровень лейкоцитов (ОШ 1,34; 95%ДИ 1,11-1,62; $p=0,002$) и гемоглобина (ОШ 0,96; 95%ДИ 0,91-0,99; $p=0,043$), сочетание высокого риска по

шкале GRACE с повышенным уровнем цистатина С (ОШ 11,78; 95%ДИ 1,95-71,06; $p=0,007$). Добавление высокого уровня цистатина С к высокому риску по шкале GRACE на ~ 20% увеличивает прогностическую специфичность и не уменьшает прогностическую чувствительность последней в отношении риска развития тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации.

Заключения. Сочетание высокого риска по шкале GRACE с повышением уровня цистатина С является независимым предиктором развития тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации; независимыми предикторами смерти в стационаре, но их одновременное повышение не увеличивало точность оценки риска смертельных исходов; добавление высокого уровня цистатина С к высокому риску по шкале GRACE на ~ 20% повышает специфичность последней в отношении предсказания риска суммы тяжелых и умеренных кровотечений в период госпитализации.

Ключевые слова: цистатин, острый коронарный синдром, кровотечение, шкала GRACE, прогноз.

Поступила 21/03-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 38-43

Adding cystatin C to the GRACE scale improves the prediction of bleeding complications in non-invasively treated patients with acute coronary syndrome

Kharchenko M. S.¹, Erlikh A. D.^{1*}, Kosenkov E. I.², Masenko V. P.², Gratsianskyi N. A.¹

¹Research Institute of Physico-Chemical Medicine. Moscow, Russia; ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To assess the prognostic performance of the GRACE scale extended by cystatin C levels in the prediction of ischemic and hemorrhagic in-hospital complications among patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. In 160 ACS patients, admitted to the Moscow City Clinical Hospital No. 29 and included in the hospital register, blood levels of cystatin C were measured within the first 24 hours from admission. All patients were treated conservatively. The in-hospital risk of mortality and bleeding was assessed. The cut-off level of cystatin C was 1,53 mg/l.

Results. High levels of cystatin C, high GRACE scale risk, and their combination were associated with a significant increase in the in-hospital risk of hemorrhagic and ischemic complications. Independent mortality predictors included GRACE levels (odds ratio, OR, 1,05; 95% confidence interval (CI) 1,02-1,08; $p=0,002$) and cystatin C levels (OR 1,01; 95% CI 1,00-1,02; $p=0,025$). Major and moderate bleeding complications were independently predicted by fibrinolysis (OR 9,86; 95% CI 1,74-55,20;

$p=0,01$), leukocyte levels (OR 1,34; 95% CI 1,11-1,62; $p=0,002$), and haemoglobin levels (OR 0,96; 95% CI 0,91-0,99; $p=0,043$), as well as the combination of high GRACE risk levels and elevated cystatin C levels (OR 11,78; 95% CI 1,95-71,06; $p=0,007$). Adding cystatin C to the high GRACE risk improved the prognostic specificity by approximately 20% and did not affect the prognostic sensitivity in the prediction of in-hospital risk of major and moderate bleeding complications.

Conclusion. The combination of high GRACE risk levels and elevated cystatin C levels was an independent predictor of major and moderate in-hospital bleeding complications, but not in-hospital death. Adding cystatin C to the GRACE scale by approximately 20% increased its specificity for the prediction of in-hospital risk of major and moderate bleeding complications.

Key words: cystatin, acute coronary syndrome, bleeding, GRACE scale, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 38-43

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: alexey.erlikh@yahoo.com

Тел.: (499) 261-46-44

[Харченко М. С.¹ – м.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Эрлих А. Д.¹ (*контактное лицо) – с.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Косенков Е. И.² – н.с. отдела, Масенко В. П.² – заведующий отделом нейрогуморальных и иммунологических исследований, Грацианский Н. А.¹ – руководитель лаборатории клинической кардиологии].

Прогностическая шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) является хорошо изученным и подтвержденным в многочисленных исследованиях инструментом раннего определения прогноза при острых коронарных синдромах (ОКС) [1]. Вместе с тем, некоторые показатели неблагоприятного прогноза, составляющие шкалу GRACE, известны как предикторы не только ишемических, но и геморрагических осложнений. Такие, например, показатели как низкое систолическое артериальное давление (САД), высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), признаки почечной дисфункции, наличие симптомов сердечной недостаточности входят как в шкалу GRACE, так и в шкалу риска кровотечений CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) [2]. Поэтому не удивительно, что повышение значений этих шкал так часто совпадает (по собственным данным — у 72% больных с высоким риском смерти по шкале GRACE также был высокий риск кровотечений по CRUSADE).

Это затрудняет практическое использование прогностических шкал, т.к. высокий риск по GRACE предполагает максимально агрессивное лечение, в т.ч. и антитромботическими препаратами, а высокий риск по CRUSADE — некоторые ограничения в таком лечении [3].

Одним из маркеров неблагоприятного прогноза при ОКС является цистатин С — протеин из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ. Есть данные, что цистатин С лучше, чем уровень креатинина (Кр) или значение его клиренса (ККр) отражает степень снижения почечной функции.

Высказано предположение, что определение уровня цистатина С в дополнении к оценке по шкале GRACE позволит улучшить точность прогноза ишемических и геморрагических осложнений у больных с ОКС.

Целью исследования было изучение прогностического значения совместной оценки шкалы GRACE и уровня цистатина С в отношении развития ишемических и геморрагических осложнений за время госпитализации у больных с ОКС.

Материал и методы

Включение больных. Исследование выполнено в Московской городской больнице № 29 (стационаре, не имеющем возможности выполнения инвазивных коронарных процедур). В исследование включены 160 больных из контингента выполняемого в больнице регистра ОКС. В этом регистре, начиная с первого числа каждого месяца, учитывались 25 последовательных больных, поступивших в пределах 24 час после появления симптомов ОКС.

Схема исследования. Исследование было проспективным, наблюдательным и не предполагало никаких вмешательств в лечение или тактику ведения больных.

Наблюдение за больными проводилось до момента выписки из стационара, отслеживались неблагоприятные события: смерть, новый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ) с возможным выяснением его причины, а также все случаи кровотечений.

Критерии тяжести кровотечений. Развившееся в стационаре кровотечение считалось «крупным» или «тяжелым», если оно соответствовало критериям тяжелого кровотечения по или по шкале GUSTO (Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries) или по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Тяжелым по шкале GUSTO считаются внутримозговые кровотечения, а также кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства [4]. Тяжелыми кровотечениями по шкале TIMI считаются внутримозговые кровотечения, любые видимые кровотечения, в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации, со снижением уровня гемоглобина (Hb) на >50 г/л или гематокрита (Ht) на ≥15%, случаи тампонады сердца, а также случаи, когда кровотечения являлись причиной смерти [5]. Умеренными кровотечениями по шкале TIMI считаются такие, которые привели к снижению уровня Hb на 30 г/л, или Ht на 10%, или на 40 г/л и 12%, соответственно, при отсутствии явной причины для кровопотери. Умеренными кровотечениями по шкале GUSTO считаются кровотечения, потребовавшие переливания крови, но не приведшие к нарушениям гемодинамики.

Взятие крови для определения уровня цистатина С проводили в первые 24 ч после госпитализации. Пробы крови брались из периферической вены системой Vacutainer, после чего кровь инкубировалась при комнатной температуре до образования сгустка, а затем центрифугировалась (15 мин, 3000 g). Полученная сыворотка сохранялась при -70°C до дальнейшего определения в лаборатории РКНПК. Определение проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов BioVendor (Чехия).

Взятие крови для определения Hb, Ht, глюкозы, лейкоцитов, Кр проводили при поступлении больного в стационар, а определение этих показателей — в лаборатории ГКБ № 29 методом Jaffe с использованием наборов «FluitestCREA» фирмы Analyticon (Германия). Значения ККр рассчитывались по формуле Кокрофта-Гаульда. Взятие крови для определения МВ-фракции креатининфосфокиназы (МВ-КФК) проводилось при поступлении больного в стационар, а затем несколько раз в течение суток. МВ-КФК определяли в лаборатории ГКБ № 29. Верхняя граница нормы (ВГН) для МВ-КФК составляла 25 ЕД/л.

Уровень тропонина (Тр) Т определен не у всех больных, что связано в периодическим отсутствием в стационаре тест-полосок. Измерение уровня Тр Т портативным прибором Roche Cardiac Rider проводили врачи блока интенсивной терапии ГКБ № 29. Для этого использовалась цельная гепаринизированная кровь. ВГН для Тр Т было значение 0,03 нг/мл.

Определение разделительного уровня для цистатина С. Разделительный уровень для цистатина С (>1,53 мг/л) был найден с помощью характеристической кривой на исследуемой группе больных.

Статистическая обработка

При статистической обработке результатов использовали пакеты программ STATISTICA 5.0 и 6.0, а также SPSS

Таблица 1

Частота неблагоприятных исходов (смерть, любые кровотечения, тяжелые и умеренные кровотечения) за время госпитализации в зависимости от повышения уровня цистатина С, риска по шкале GRACE или одновременной их оценке

Событие	Показатели	Число случаев	p
Смертельный исход за время госпитализации	Цистатин С >1,53 мг/л	7; 10,8%	0,05
	Цистатин С ≤1,53 мг/л	3; 3,2%	
	Высокий риск по шкале GRACE	9; 14,3%	0,0007
	Нет высокого риска по шкале GRACE	1; 1,0%	
	Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	7; 20,0%	0,00014
	Нет высокого риска по GRACE и повышенного уровня цистатина	3; 2,4%	
Любые кровотечения за время госпитализации	Цистатин С >1,53 мг/л	17; 26,2%	0,038
	Цистатин С ≤1,53 мг/л	13; 13,7%	
	Высокий риск по шкале GRACE	18; 28,6%	0,01
	Нет высокого риска по шкале GRACE	12; 12,4%	
	Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	15; 42,9%	<0,0001
	Нет высокого риска по GRACE и повышенного уровня цистатина	15; 12,0%	
Тяжелые и умеренные кровотечения за время госпитализации	Цистатин С >1,53 мг/л	9; 13,8%	0,004
	Цистатин С ≤1,53 мг/л	2; 2,1%	
	Высокий риск по шкале GRACE	8; 12,7%	0,02
	Нет высокого риска по шкале GRACE	3; 3,1%	
	Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	8; 22,9%	<0,0001
	Нет высокого риска по GRACE и повышенного уровня цистатина	3; 2,4%	

Таблица 2

Значения прогностических чувствительности и специфичности (в %) для определения уровня цистатина С, оценке по шкале GRACE, а также одновременного их использования в отношении изучаемых неблагоприятных событий

	Чувствительность	Специфичность
Смерть		
Цистатин С >1,53 мг/л	70,0	96,8
Высокий риск по шкале GRACE	90,0	64,0
Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	70,0	81,3
Любые кровотечения		
Цистатин С >1,53 мг/л	56,7	63,1
Высокий риск по шкале GRACE	60,0	62,4
Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	50,0	84,6
Тяжелые и умеренные кровотечения		
Цистатин С >1,53 мг/л	81,8	62,4
Высокий риск по шкале GRACE	72,7	63,1
Высокий риск по GRACE + цистатин С >1,53 мг/л	72,7	81,9

8.0 и 10.0. Сравнение между собой величин с нормальным (гауссовым) распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение p для него было <0,1.

Для определения оптимального соотношения значений чувствительности и специфичности при оценке ВГН для цистатина С, а также для сравнения этих показателей у других прогностических параметров проводилось построение характеристической кривой (ROC-curve, receiver-operator characteristic curve). При ее построении на вертикальной оси откладываются значения чувствительности для каждого из значений признака (частота истинно положительных результатов), а на горизонтальной оси — 1 минус специфичность (частота ложноположительных результатов). Диагональная линия отображает значение абсолютно неинформативного, полностью случайного результата теста. Кривые с большей значимостью располагаются ближе к верхнему левому углу графика. Значение площади под характеристической кривой отражает соотношение чувствительности

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа
в отношении развития смертельного исхода за время госпитализации

Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
Уровень цистатина С	1,001	1,000-1,002	0,002
Возраст	1,09	1,01-1,19	0,029
САД	0,98	0,95-1,00	0,023
ДАД	0,95	0,91-0,99	0,013
Класс по Killip	2,71	1,27-5,80	0,01
Наличие ОКС↑ST	3,04	0,80-11,51	0,1
Подъемы сегмента ST на исходной ЭКГ	3,55	0,97-12,99	0,056
Значение шкалы CRUSADE	1,05	1,00-1,10	0,04
Высокий риск по шкале CRUSADE (>40 баллов)	9,49	1,17-76,80	0,035
Значение шкалы GRACE	1,05	1,02-1,07	<0,0001
Высокий риск по шкале GRACE	16,00	1,97-129,71	0,009
Сочетание высокого риска по GRACE с повышением уровня цистатина С	10,17	2,47-41,79	0,001
Значение шкалы РЕКОРД	2,53	1,37-4,67	0,003
Уровень Кр при поступлении	1,01	1,00-1,02	0,061
Значение ККр	0,95	0,91-0,98	0,005
Уровень глюкозы крови при поступлении	1,18	0,99-1,39	0,057
Уровень лейкоцитов при поступлении	1,19	1,01-1,39	0,036
Уровень Hb при поступлении	0,97	0,94-1,00	0,085
Уровень Ht при поступлении	0,88	0,78-0,99	0,041
Проведение фибринолиза	4,89	1,26-19,00	0,022
Прием аспирина в первые 24 ч в стационаре	0,13	0,03-0,61	0,009

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, ЭКГ – электрокардиограмма, ОКС↑ST – ОКС с подъемом сегмента ST.

и специфичности. Чем больше площадь под ROC-кривой, тем выше прогностическая (или диагностическая) значимость теста.

Результаты

Цистатин С измерен у 160 больных. Эти больные составили материал исследования. За время госпитализации умерли 10 (6,3%), любые кровотечения развились у 30 (18,8%), а тяжелые и умеренные кровотечения – у 11 (6,9%) больных.

Частота неблагоприятных исходов в зависимости от уровня цистатина С, степени риска по шкале GRACE, а также их одновременной оценки представлена в таблице 1.

В таблице 2 представлены соотношения прогностических чувствительности и специфичности уровня цистатина С, оценки по шкале GRACE, а также одновременному их использованию в отношении изучаемых неблагоприятных событий.

В таблице 3 представлены результаты однофакторного регрессионного анализа в отношении развития смертельного исхода за время госпитализации.

По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами смертельного исхода за время госпитализации стали значение шкалы GRACE – отношение шансов (ОШ) 1,05; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,08 ($p=0,002$) и уровень цистатина С – ОШ 1,01; 95%ДИ 1,00-1,02 ($p=0,025$).

В таблице 4 представлены факторы, связанные с риском развития любого кровотечения за время госпитализации по результатам однофакторного регрессионного анализа.

По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами развития любых кровотечений за время госпитализации стали фибринолиз – ОШ 7,25; 95%ДИ 2,47-21,33 ($p<0,0001$), а также сочетание высокого риска по шкале GRACE с повышением цистатина С – ОШ 4,57; 95%ДИ 1,77-11,80 ($p=0,002$).

В таблице 5 представлены факторы, связанные с риском развития тяжелого или умеренного кровотечения за время госпитализации по результатам однофакторного регрессионного анализа.

По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами развития тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации стали проведение фибринолиза – ОШ 9,86; 95%ДИ 1,74-55,20 ($p=0,01$), количество лейкоцитов при поступлении – ОШ 1,34; 95%ДИ 1,11-1,62 ($p=0,002$), уровень Hb при поступлении – ОШ 0,96; 95%ДИ 0,91-0,99 ($p=0,043$), а также сочетание высокого риска по шкале GRACE с повышенным уровнем цистатина С – ОШ 11,78; 95%ДИ 1,95-71,06 ($p=0,007$).

Обсуждение

Настоящая работа была посвящена одной из актуальных проблем, существующих при лечении

Таблица 4

Факторы, связанные с риском развития любого кровотечения за время госпитализации по результатам однофакторного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Уровень цистатина С	1,01	1,01-1,02	0,002
Возраст	1,03	1,00-1,07	0,08
ХПН в анамнезе	3,18	0,84-12,07	0,09
Класс по Killip	2,13	1,14-3,99	0,018
Наличие ОКС ST	3,18	1,32-7,69	0,01
Подъемы сегмента ST на исходной ЭКГ	3,87	1,66-8,98	0,002
Значение шкалы GRACE	1,02	1,01-1,03	0,002
Высокий риск по шкале GRACE	2,83	1,25-6,40	0,012
Сочетание высокого риска по GRACE с повышением уровня цистатина С	5,50	2,33-12,99	<0,0001
Значение шкалы РЕКОРД	2,07	1,38-3,10	<0,0001
Уровень Кр при поступлении	1,01	1,00-1,02	0,033
Значение ККр	0,98	0,97-1,00	0,044
Уровень лейкоцитов при поступлении	1,13	1,01-1,26	0,03
Уровень Hb при поступлении	0,98	0,96-1,00	0,059
Уровень Ht при поступлении	0,92	0,85-0,99	0,041
Проведение фибринолиза	8,00	3,02-21,20	<0,0001

Примечание: ОКС[↑]ST – ОКС с подъемом ST, ЭКГ – электрокардиограмма; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Таблица 5

Факторы, связанные с риском развития тяжелого или умеренного кровотечения за время госпитализации по результатам однофакторного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,06	0,99-1,13	0,085
Класс по Killip	2,90	1,38-6,08	0,005
Значение шкалы CRUSADE	1,04	1,00-1,08	0,07
Значение шкалы GRACE	1,03	1,01-1,05	0,002
Сочетание высокого риска по GRACE с повышением уровня цистатина С	12,05	3,00-48,42	<0,0001
Уровень Кр при поступлении	1,01	1,00-1,02	0,034
Значение ККр	0,95	0,92-0,99	0,007
Уровень глюкозы при поступлении	1,22	1,04-1,43	0,015
Уровень лейкоцитов при поступлении	1,30	1,11-1,52	0,001
Уровень Hb при поступлении	0,97	0,93-0,99	0,035
Уровень Ht при поступлении	0,86	0,76-0,97	0,014
Уровень цистатина С	1,001	1,000-1,002	0,006
Проведение фибринолиза	6,47	1,78-23,50	<0,0001
Прием аспирина в первые 24 ч госпитализации	0,15	0,03-0,68	0,014

ОКС – разделение больных с высоким риском ишемических осложнений и больных с высоким риском кровотечений. В настоящий момент не существует достаточно точных инструментов, позволяющих это сделать. Даже специально созданные прогностические шкалы, такие как GRACE и CRUSADE, хотя и высокочувствительны, обладают недостаточной специфичностью для того, чтобы выделить больных с высоким риском кровотечений.

Впрочем, полностью разделить риски ишемических и геморрагических осложнений практически невозможно, и это связано с тем, что причины этих разных типов осложнений очень схожи. Существует тесная взаимосвязь между риском развития кровотечений и ишемических осложнений при ОКС, т.к.

они могут ухудшать течение болезни и перетекать одно в другое.

Вместе с тем, очень важно пытаться вести поиск факторов, которые могли бы хотя бы отчасти разделить риск геморрагических и ишемических осложнений у больных с ОКС.

Высказано предположение, что более точную информацию о больных с высоким риском кровотечения можно получить, если одновременно использовать шкалу риска GRACE и определение уровня цистатина С.

Повышение содержания цистатина С, как было показано в предыдущих исследованиях, является предиктором неблагоприятного течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. при ОКС [6, 7].

В качестве наиболее мощного предиктора неблагоприятного исхода была выбрана шкала GRACE. Во-первых, она объединяет в себе несколько важных прогностических факторов, а, во-вторых, ее рекомендуют использовать на практике руководства ЕОК [3].

Результаты исследования показывают, что одновременное определение высокого риска по шкале GRACE и повышенного уровня цистатина С служит независимым предиктором любых кровотечений, а также суммы тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации. При этом в качестве независимых предикторов смерти были отобраны значение шкалы GRACE и уровня цистатина С отдельно, но не их одновременное определение.

Добавление содержания цистатина С к выявленному высокому риску по шкале GRACE на ~20% увеличивает прогностическую специфичность теста в отношении развития в стационаре как любых кровотечений, так и суммы тяжелых и умеренных кровотечений. При этом в отношении оценки риска смерти в стационаре добавление повышенного уровня цистатина С к высокому риску по GRACE не увеличивает прогностическую чувствительность и специфичность теста.

Надо отметить, что в этой же группе больных многофакторный регрессионный анализ в отношении тяжелых и умеренных кровотечений, без учета одновременной оценки риска по шкале GRACE и уровня цистатина С, выявил несколько иные независимые предикторы – содержание цистатина С, лейкоцитов, значение класса Killip. Включение в регрессионный анализ этого объединенного показателя сделало его независимым предиктором тяжелых и умеренных кровотечений за счет класса Killip и уровня цистатина С.

Представленные результаты получены в одноцентровом исследовании, на относительно небольшой группе больных, которым не проводили

инвазивного лечения. Тем не менее, они могут иметь определенное практическое значение, расширяя возможности использования прогностической шкалы GRACE. Определение у больного ОКС высокого риска по шкале GRACE может быть признаком высокого риска как смерти, так и кровотечений. Если же у этого больного повышен уровень цистатина С, то это будет указывать на особенно высокий риск кровотечений. При нормальном содержании цистатина С у больного с высоким риском по шкале GRACE риск кровотечений уступает риску смерти.

При подтверждении этих предположений в более крупных специально организованных исследованиях одновременное определение риска по шкале GRACE и уровня цистатина С сможет быть использовано для более точного выделения больных с высоким риском кровотечений, с тем, чтобы выбирать для этих больных оптимальное лечение.

Выводы

В исследуемой группе больных с ОКС, лечившихся без использования инвазивных коронарных процедур, сочетание высокого риска по шкале GRACE с повышением уровня цистатина С стало независимым предиктором развития любых кровотечений, а также суммы тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации;

Высокий риск по шкале GRACE и повышенный уровень цистатина С стали независимыми предикторами смерти в стационаре, но их одновременное повышение не увеличивало точность оценки риска смертельных исходов.

Добавление высокого уровня цистатина С к высокому риску по шкале GRACE на ~20% повышает специфичность последней в отношении предсказания риска любых кровотечений, а также суммы тяжелых и умеренных кровотечений за время госпитализации.

Литература

1. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med 2003; 163: 2345-53.
2. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation 2009; 119: 1873-82.
3. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) <http://www.escardio.org/guidelines>.
4. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329(10): 673-82.
5. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987;76 (1): 142-54.
6. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: A Novel Predictor of Outcome in Suspected or Confirmed Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Circulation 2004; 110: 2342-8.
7. García Acuña JM, González-Babarro E, Shamagian LG, et al. Cystatin C Provides More information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome. Rev Esp Cardiol 2009; 62(5): 510-9.

Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью

Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита

Румянцева С. А.^{1,4*}, Оганов Р. Г.², Силина Е. В.^{3,5}, Ступин В. А.^{1,4}, Болевич С. Б.³, Свищева С. П.⁶, Орлова А. С.³, Комаров А. Н.⁵, Орлов В. А.³, Аброськина О. В.³, Елисеев Е. В.⁴, Сохова О. А.⁷, Богатырева М. Д.⁸

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России». Москва, Россия; ³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия; ⁴ГКБ № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; ⁵ОАО «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление». Москва, Россия; ⁶Пансионат для ветеранов труда № 9. Москва, Россия; ⁷Поликлиника № 7. Нальчик, Россия; ⁸Региональный сосудистый центр. Ставрополь, Россия

Первая из планируемой серии статей, в которых будут отражены различные аспекты терапии пациентов с сосудистой коморбидностью (СК), посвящена оценке роли и возможностям терапии расстройств свободнорадикальных процессов (СРП) в генезе многоочаговых сосудистых поражений.

Цель. Анализ влияния СК на частоту развития и исходы мозгового инсульта (МИ) для разработки алгоритмов терапии, направленной на коррекцию дисбаланса СРП.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 634 больных МИ с анализом доинсультной инвалидизации, обусловленной различной сердечно-сосудистой патологией, ее влияния на течение и исходы заболевания на стационарном и постстационарном этапах, с изучением особенностей течения СРП при разных формах сосудистой коморбидности.

Результаты. У 97% пациентов с МИ выявлена сосудистая коморбидность, приведшая у 45,3% из них к инвалидности еще до развития

МИ. Обнаружены значимые различия показателей СРП, характеризующих степень тканевого энергодефицита у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, мерцательной аритмией и сахарным диабетом, на основании оценки которых разработаны эффективные алгоритмы энергокорректирующей терапии.

Заключение. Анализ до- и постинсультной инвалидизации и состояния профилактики повторных сосудистых событий у пациентов с сосудистым (кардиальным) анамнезом, доказывает необходимость более активной реализации современных мультидисциплинарных программ профилактики.

Ключевые слова: сосудистая коморбидность, острый инсульт, до- и постинсультная инвалидизация, свободнорадикальные процессы, энергокоррекция.

Поступила 28/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 44-49

Modern treatment strategies in patients with vascular comorbidity Part 1. Correcting tissue energy deficiency

Rumyantseva S. A.^{1,4*}, Oganov R. G.², Silina E. V.^{3,5}, Stupin V. A.^{1,4}, Bolevich S. B.³, Svishcheva S. P.⁶, Orlova A. S.³, Komarov A. N.⁵, Orlov V. A.³, Abroskina O. V.³, Eliseev E. V.⁴, Sokhova O. A.⁷, Bogatyreva M. D.⁸

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

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ⁴O. M. Filatov Clinical Hospital No. 15; ⁵Rehabilitation Centre for Disabled "Preodolenie". Moscow, Russia; ⁶Boarding House for Labour Veterans No. 9. Moscow, Russia; ⁷Polyclinic No. 7. Nalchik, Russia; ⁸Regional Vascular Centre. Stavropol, Russia

The first paper of the series on the treatment of patients with vascular comorbidity (VC) is focused on the role and therapeutic potential of the correction of free radical processes (FRP) as pathogenetic factors of multifocal vascular pathology.

Aim. To analyse the effects of VC on the incidence and outcomes of cerebral stroke (S), in order to create therapeutic algorithms of FRP correction.

Material and methods. This prospective study included 634 S patients. The following factors were analysed: pre-stroke disability due to various

VC variants; VC effects on the clinical course, as well as in-hospital and post-discharge outcomes; and FRP specifics in various VC variants.

Results. VC was registered in 97% of S patients; in 45,3%, it resulted in pre-stroke disability. FRP parameters, reflecting the progression of tissue energy deficiency, differed significantly in patients with coronary heart disease, myocardial infarction, atrial fibrillation, and diabetes mellitus. Based on these findings, the therapeutic algorithms for effective energy deficiency correction have been created.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: sofirum@yandex.ru

silinaekaterina@mail.ru

Тел.: 8 916 650 17 25

[Румянцева С. А. ^{1,4} (* контактное лицо) – ¹профессор кафедры неврологии ФУВ, Оганов Р. Г. ² – руководитель отдела, Силина Е. В. ^{3,5} – Здоцент кафедры патологии человека ФПО врачей, ⁵научный консультант, Ступин В. А. ^{1,4} – заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета, Болевич С. Б. ³ – заведующий кафедрой патологии человека ФПО врачей, Свищева С. П. ⁶ – заведующая 9 неврологическим отделением милосердия, Орлова А. С. ³ – аспирант кафедры патологии человека ФПО врачей, Комаров А. Н. ⁵ – главный врач, Орлов В. А. ³ – аспирант кафедры патологии человека ФПО врачей, Аброськина О. В. ³ – начальник отдела аспирантуры и докторантуры, Елисеев Е. В. ⁴ – заведующий нейрореанимационным отделением, Сохова О. А. ⁷ – невролог, Богатырева М. Д. ⁸ – руководитель].

Conclusion. The analysis of pre- and post-stroke disability and prevention of repeat events in cardiovascular patients has demonstrated the need for a more active implementation of modern multidisciplinary preventive programs.

Key words: vascular comorbidity, acute stroke, pre- and post-stroke disability, free radical processes, energy deficiency correction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 44-49

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является одним из приоритетных направлений медицины, поскольку имея общую структуру факторов риска (ФР), они обуславливают большую часть смертности в популяции [1] и высокий процент инвалидизации населения [2]. В связи с болезнями системы кровообращения — инсульты (МИ), инфаркты миокарда (ИМ) и др., в 2011г в России впервые было признано инвалидами 349700 больных. Существующее сегодня разделение патологии единой сосудистой системы по сферам «интересов врачей» на церебральную, кардиальную и патологию периферических сосудов, является общепринятым, хотя с патофизиологической точки зрения, оно не имеет биологического смысла. Это приводит к недооценке тяжести поражения и отодвигает сроки проведения комплексной терапии и профилактики. Несмотря на наличие нескольких уровней ауторегуляции кровотока, сосудистая система головного мозга остается «легко ранимой» и подверженной воздействию основных механизмов, ведущих к развитию сосудистой патологии. Большой диаметр просвета артерий каротидного бассейна (5-7 мм) по сравнению с коронарными сосудами (3-4 мм), позволяет организму продолжительнее компенсировать атеросклеротические и гемореологические изменения в эндотелии церебральных сосудов. Эта компенсация приводит к тому, что клиническая реализация факторов этиопатогенеза МИ обычно отодвинута по времени от сроков возникновения кардиальной патологии [4].

Ишемическое повреждение является гетерогенным состоянием, но запускает его всегда критическое снижение тканевого кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Неконтролируемое образование свободных радикалов (СР) является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу [5, 6]. Низкое артериальное давление (АД), повышение уровня мочевины в сыворотке крови у пациентов с диабетом (СД), гипергликемия у пациентов без СД, фибрилляция предсердий (ФП) являются клинико-лабораторными маркерами плохого прогноза в течение 3 мес. после любого перенесенного сердечно-сосудистого события (ССС), в т.ч. МИ и ИМ, границей между которыми часто становятся только особенности клинической картины в момент критического снижения кровотока в каротидном или коронарном сосуде. Доказано, что 82% больных острым МИ имеют яркий «сердечный

анамнез», а у 75% — инструментально диагностируются кардиальные эмболии, в т.ч. у 56% — микроэмболи [3]. Возникновение или прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) всегда сопровождается дисбалансом свободнорадикальных процессов (СРП) за счет увеличения активности повреждающего клетки и ткани перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7]. Клинической реализацией этого повреждения является нарушение функции органов: при остром коронарном синдроме (ОКС) — это боль и снижение сердечного выброса (СВ), при МИ — нарушение сознания и очаговая симптоматика. Изменения активности нейрогуморальной системы, активация процессов ПОЛ, прогрессирование дисбаланса СРП и развитие острофазового ответа рассматриваются сегодня как первичные адаптационно-компенсаторные процессы. Одновременно с этим, выход их из-под контроля меняет характер указанных процессов с адаптационного на деструктивный [8]. Индикаторами роста дисбаланса СРП, т.е. объективным маркером степени тканевого повреждения, является уровень продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), а в качестве маркера активации защитно-адаптационных реакций — уровень антиперекисной активности плазмы (АПА) [7, 8]. Несмотря на неоднократные попытки выработки мультидисциплинарного подхода к профилактике и лечению первичных и повторных ССС, взаимопонимание по этому вопросу до сих пор не достигнуто, и каждый из профильных специалистов продолжает «тянуть одеяло на себя». До настоящего момента не проведено исследований, посвященных корреляционному анализу тяжести фоновой сердечно-сосудистой патологии, в т.ч. инвалидизирующей пациента, и риска возникновения острого МИ. Не представлено и работ по оценке уровня дисбаланса СРП у пациентов с различными формами сосудистой коморбидности (СК). В представленном цикле работ авторы попытаются объединить клинико-эпидемиологические и патофизиологические аспекты СК для разработки патогенетически направленных программ профилактики и терапии.

Цель исследования — анализ влияния СК, ставшей причиной инвалидности, на частоту развития и исходы МИ для разработки алгоритмов терапии, направленной на коррекцию дисбаланса СРП.

Материал и методы

Проведено проспективное, сравнительное исследование 634 больных (51,1% мужчин, 48,9% женщин) в возрасте

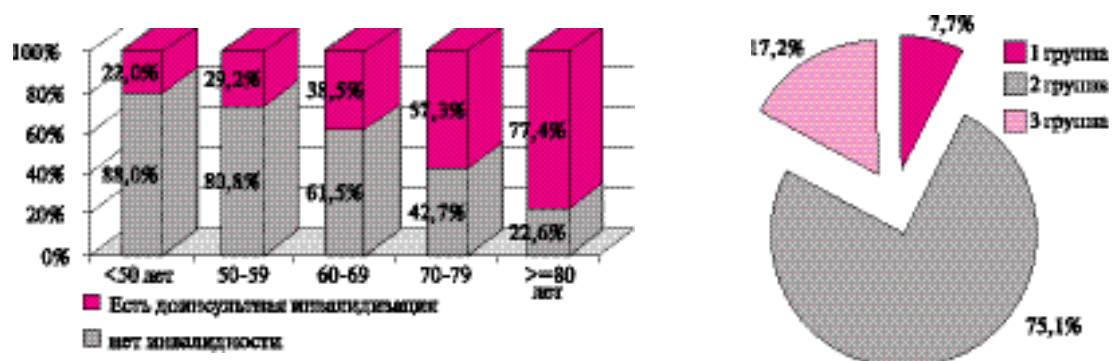


Рис. 1 Частота доинсультной инвалидности в разных возрастных группах и ее структура по степеням утраты трудоспособности.

28-94 лет (средний возраст $65,48 \pm 13,44$), госпитализированных с острым МИ, развившемся на фоне различных ССЗ: артериальная гипертония (АГ), ИБС, ИМ, кардиосклероз, СД. 542 пациента проходили лечение в нейрососудистых отделениях ГКБ № 15 г. Москвы, 92 – в неврологических отделениях стационаров г. Нальчика и г. Ставрополя. У 76,8% пациентов острый МИ возник впервые, у 23,3% был повторным. Во время пребывания в стационаре все пациенты были обследованы по единому протоколу, включавшему комплексный клинико-анамнестический и инструментальный мониторинг с анализом жалоб, сведения о наличии, тяжести и причине присвоения группы инвалидности до инсульта, компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию (КТ/МРТ), оценку соматического состояния: АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧДД), электрокардиограмму (ЭКГ), температуру тела, клинический и биохимический анализы крови, неврологический статус по шкале NIH-NINDS (National Institutes of Health – National Institute of Neurological Disorders and Stroke), функциональное состояние по модифицированной шкале Renkin и индексу Бартель в динамике. СРП исследовали у 449 больных с анализом уровней кислородных маркеров: ПИХЛб (показатель интенсивности хемилуминисценции лейкоцитов базальный) и ПИХЛс (показатель интенсивности хемилуминисценции

лейкоцитов стимулированный зимозаном), маркера липидно-перекисного этапа СРП – МДА и показателя АПА на 1, 5, 10 и 20 сут. Наблюдение за 200 пациентами, выписанными из ГКБ №15, осуществляли в динамике через 3 и 6 мес. по тем же валидным шкалам с дополнительной оценкой уровня постинсультной инвалидизации и летальности, на дому (по данным амбулаторных карт), в доме-интернате № 9 и Центре «Преодоление» г. Москвы (по данным историй болезни). За 92 пациентами, проживающими в Кабардино-Балкарии и перенесшими острый МИ аналогичной тяжести со сходным уровнем фоновой СК, наблюдали по аналогичному протоколу в течение 3 лет неврологи г. Нальчика и г. Ставрополя.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что 45,3% пациентов до поступления в стационар с острым МИ уже имели группу инвалидности, которая составляла у пациентов <50 лет – 12%, а <60 лет – 19,2%. У 75,1% пациентов с инвалидностью до МИ, была установлена вторая, 17,2% – третья, 7,7% – первая группа (рисунок 1).

У 21% пациентов доинсультная инвалидность была обусловлена СД 2 типа (СД-2), 30,9% – ранее

Таблица 1

Сосудистая коморбидность у больных МИ

Фоновые заболевания у больных с инсультом	%
АГ	94,5
ИБС, кардиосклероз	61,3
МА	26,5
Стенокардия	24,8
МИ в анамнезе	23,3
СД	22,3
ИМ (ПИКС)	19,3
АГ+ИБС	59,8
АГ+МА	25,8
АГ+ИБС+МА	24,8
АГ+СД	21,5
АГ+ПИКС	18,0
АГ+ИБС+МА+СД	5,8
АГ+ИБС+Стенокардия+ПИКС+МА	3,3
АГ+ИБС+Стенокардия+ПИКС+МА+СД	1,8
Нет фоновой сосудистой патологии	3,0

Таблица 2

Показатели СРП у больных инсультом с различными формами сосудистой коморбидности

	Норма (n=33)	ЦВБ (n=308)	ЦВБ+ИБС (n=84)	ЦВБ+ПИКС (n=22)	ЦВБ+МА (n=31)	ЦВБ+СД (n=136)
ПИХЛс, мВ/сек x106 лейкоцитов	435,8±32,5 469,90	716,2±93,4 530,5	1106,7±107,3 838,75	1114,5±202,4 881,4	888,5±171,5 598,80	1280,9±191,8 1023,8
p		0,064	0,006*	0,048*	0,458	0,007*
АПА	4,06±0,22 3,64	3,39±0,19 3,07	3,46±0,15 2,61	2,92±0,24 2,58	3,5±0,3 3,02	3,54±0,32 3,44
p		0,004*	0,033*	0,024*	0,151	0,208
МДА мкмоль/л	2,92±0,17 2,75	3,59±0,24 3,49	3,8±0,42 3,78	3,82±0,28 3,93	3,28±0,19 3,33	3,37±0,27 3,29
p		0,096	0,164	0,002*	0,016*	0,025*

Примечание: результаты представлены в виде: первая строка ($M \pm m$) — среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) — медиана, * $p < 0,05$ — достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна-Уитни).

перенесли МИ, у 48,1% — основанием послужили изолированные или сочетанные формы сердечно-сосудистой патологии. 19,3% больных острым МИ имели в анамнезе ИМ, 26,5% — мерцательную аритмию (МА); 28,4% — ИБС с явлениями стенокардии. У 61,3% больных диагностирован кардиосклероз; у 94,5% — АГ. Таким образом, у 97% больных фоном для возникновения МИ послужила СК, данные о нозологической структуре которой представлены в таблице 1. Тяжелая СК (сочетание АГ, ИБС, МА, СД) наблюдалась при повторном МИ в 3,58 раза чаще, чем при первичном ($p < 0,05$), приводя к росту 6-месячной постинсультной летальности с 14,3% до 21,4%.

Анализ временных интервалов от момента установления группы инвалидности до развития МИ показал тенденцию к сокращению по мере роста тяжести инвалидизации, составляя у 50 % больных с 1-й группой 1 год, у 39,7% со 2-й — 3-5, а у 42,2% с 3-й группой — 7-9 лет. У пациентов с СК наиболее неблагоприятным клиническим маркером возникновения, тяжелого течения и плохого функционального исхода МИ было наличие СД и сочетания СД с АГ и МА, что согласуется с результатами других исследований [9, 10]. Такой уровень коморбидности, увеличив доинсультную инвалидизацию с 40% до 61,8%, снижал долю больных с хорошим функциональным исходом с 40,5% до 21,0% и в 1,65 раза повышал 6-месячную летальность ($p < 0,01$). Среди пациентов без инвалидности к моменту госпитализации частота легкого МИ (< 11 баллов по NIH) составила 68,0%, у имевших 3 группу — 64,7%, 2-ю — 53,4%, 1-ю — 48,1% ($p < 0,05$); число больных с тяжелым МИ (> 21 балла по NIH) увеличивалось пропорционально тяжести доинсультной инвалидизации.

У больных острым МИ был выявлен дисбаланс течения СРП, тяжесть которого достоверно и прогрессивно нарастала при наличии различных форм СК (таблица 2).

У больных ишемическим инсультом МДА был повышен в 1,27 раза, АПА снижена в 1,07 раза. При

геморрагическом инсульте ПИХЛс был повышен в 1,42 раза, МДА в 1,36 раз, АПА снижена в 1,15 раза. Рост МДА к 5 сут. ($r = 0,565$; $p < 0,05$), ПИХЛс на 1 ($r = -0,349$; $p < 0,05$) и 10 сут. ($r = -0,501$; $p < 0,05$) коррелировал с риском геморрагической трансформации при ишемическом инсульте. С ростом очага ишемии в период с 1 по 5 сут. МИ коррелировал низкий уровень АПА ($r = -0,512$; $p < 0,05$) и повышенный МДА ($r = 0,601$; $p < 0,05$) на 1 сут. Следовательно, показатели СРП являются ранними маркерами морфологической динамики МИ. В основе формирования дезадапционного типа реакций и прогрессирования тяжести как самого МИ, так и сопутствующей кардиальной и эндокринной патологии, лежит постепенное смещение вектора СРП-дисбаланса с кислородного на перекисный этап со снижением АПА и повышением МДА. Уровни критических значений МДА, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе, составляют 6,39 мкмоль/л, а АПА — 5,87 при ишемическом; 5,41 мкмоль/л и 6,09 — при геморрагическом МИ, соответственно. Присоединение различных форм СК служило дополнительным вкладом в рост СРП-дисбаланса. При ИБС выявлено нарастание депрессии АПА плазмы в 1,19 раз ($p < 0,05$). У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) было обнаружено снижение АПА в 1,2 раза по сравнению с пациентами с ЦВБ без ИМ в анамнезе ($p < 0,05$). У пациентов с ПИКС выявлены статистически значимые различия по ПИХЛб, МДА и АПА по сравнению со здоровыми донорами и с пациентами без ИМ в анамнезе. МДА был повышен у них в 1,29 раз ($p < 0,05$). Активные формы кислорода, воздействуя на кардиомиоциты, могут приводить к ремоделированию миокарда и ухудшению его сократительной функции. Было изучено состояние СРП при МИ, развившемся на фоне МА. Выявлен дисбаланс кислородных этапов СРП в виде уменьшения ПИХЛб у пациентов с МА по сравнению с пациентами без МА в 1,23 раза ($p < 0,05$). У больных МА уже на 1 сут. МИ зарегистрировано



Рис. 2 Динамика функциональных исходов МИ на фоне энергокорректирующей терапии.

значимое различие по показателю АПА (в 1,9 раза; $p < 0,05$). Различия уровней СРП выявлены также у пациентов с и без СД. ПИХЛс при наличии СД был выше в 2,94 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$) и в 1,47 раз по сравнению с пациентами без СД ($p < 0,05$). Показатель АПА был в 1,11 раз ниже у больных СД ($p < 0,05$), причем на 1 сут. МИ АПА была ниже нормы у 29,2% пациентов без СД и у 37,5% с СД. Таким образом, нарастание уровней СР-дисбаланса, на фоне различных форм СК, ведет к формированию тяжелого энергозависимого тканевого апоптоза и некроза, предопределяя тяжесть течения МИ.

Максимально раннее включение энергокорректоров (сукцинатов), обладающих выраженным влиянием на течение СРП, в комплексную терапию острого МИ, в т.ч. развившегося на фоне СК, улучшают результаты лечения, увеличивая долю больных с хорошим функциональным исходом (рисунок 2).

Максимально эффективной антиокислительная терапия была при тяжелом и среднетяжелом МИ, наибольшее число которых приходилось на больных с СК, на фоне снижения уровня АПА < 3 и повышения МДА > 4 мкмоль/л. Полученные результаты позволяют согласиться с мнением, полученным в ходе других исследований [11, 12], и рассматривать эти параметры как биохимические показания для назначения энергокорректоров у пациентов с острой церебральной и сопутствующей кардиальной патологией.

Одним из эффективных энергокорректоров, применявшихся в настоящем исследовании, был мексидол (Мексидол®, ФАРМАСОФТ НПК ООО, Россия), относящийся к антиокислителям из группы сукцинатов, обладающий широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток, уменьшая активацию ПОЛ и повышая активность



Рис. 3 Алгоритмы энергокорректирующей терапии с использованием параметров СРП.

эндогенной антиокислительной системы (АОС) организма. Мексидол улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм за счет коррекции расстройств микроциркуляции (МЦ), улучшает реологию крови и подавляет агрегацию тромбоцитов. Препарат активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ), дефицит которого в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в клетках мозга. Препарат назначался в дозе 250-500 мг (5-10 мл) внутривенно (в/в) струйно или капельно, 1-2 раза в сут. в течение 10 сут. Эффективность препарата была подтверждена при проведении электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований, при которых выявлено улучшение функциональной активности мозга по данным ЭЭГ и КСА ЭЭГ. На основании оценки тяжести СРП-дисбаланса на различных его этапах были разработаны клинично-лабораторные показания для назначения высокодозовой энергокорректирующей терапии больным МИ, отягощенным СК (рисунок 3).

К таким показаниям относятся: снижение АПА < 3 и повышение МДА > 4 мкмоль/л. Для повышения эффективности энергокорректирующей терапии сукцинатами предварительно проводилась оксигенотерапия, усиления фармакокинетики добивались в/в медленным введением теплого 5-10% раствора глюкозы или физиологического раствора с увеличением дозы пропорционально тяжести больных.

Заключение

У 97% пациентов с МИ выявлено наличие сосудистой коморбидности, приведшей в 45,3% к назначению группы инвалидности еще до развития МИ. Обнаружены статистически значимые различия показателей СРП, характеризующих

степени тканевого энергодефицита у пациентов с различной соматической отягощенностью (ИБС, ИМ, МА, СД), разработаны показания и эффективные алгоритмы энергокорректирующей терапии. Анализ доинсультной инвалидизации и выявленная неудовлетворительная профилактика

повторных сосудистых событий (острого МИ), у пациентов с сосудистым (кардиальным) анамнезом, делает необходимой более активную реализацию в клинической практике современных сердечно-сосудистых программ профилактики заболеваний.

Литература

1. Oganov RG. Cardiology. Moscow: Medical Book 2006; 678 p. Russian (Оганов Р.Г. Кардиология. М.: Медицинская книга 2006; 678 с).
2. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. J Neurology and Psychiatry S.S.Korsakov 2007; 8: 4-10. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Ж неврол психиат им. С.С. Корсакова 2007; 8: 4-10).
3. Vereshchagin NV, Suslina ZA, Boldyrev AA, et al. Essays angioneurology. / Under. Ed. Suslina Z.A. Moscow: Atmosphaera 2005; 368 p. Russian (Верещагин Н.В., Суслина З.А., Болдырев А.А. и др. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера 2005; 368 с).
4. Rummyantseva SA, Stupin VA, Afanasiev VV, et al. Algorithms and therapies of diseases commonly encountered in clinical practice. Moscow: Medical Book, 2012. – 336. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. М.: Медицинская книга 2012; 336 с).
5. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. Int J Stroke 2009; 4(6): 461-70.
6. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22: 79-82.
7. Silina EV, Rummyantseva SA, Bolevich SB. Laws and other free radical processes and flow prediction of ischemic and hemorrhagic stroke. J Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2011; 12 (2): 36-42. Russian (Силина Е.В., Румянцева С.А., Белевич С.Б. и др. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. Ж неврол психиат им. С.С. Корсакова 2011; 12 (2): 36-42).
8. Rummyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Silina EV. Critical care in clinical practice. Moscow: MedicalBook 2011; 613 p. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. М.: МИГ «Медицинская книга» 2011; 613 с).
9. Parfenov VA, Verbitskaya SV. New opportunities for prevention of stroke in atrial fibrillation. Medical Education and Professional Development 2012; 1: 36-42. Russian (Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Медицинское образование и профессиональное развитие 2012; 1: 36-42).
10. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. Acad Emerg Med 2006; 13: 174-80.
11. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. Mutat Res 2003; 523: 87-97.
12. Lankin VZ, Tihaze AK, Belenkov YN. Antioxidants in the treatment of atherosclerosis: pro et contra. Cardiology 2004; 2: 72-8. Russian (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Белевков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология 2004; 2: 72-8).

Сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на функциональные параметры правых отделов сердца и прогноз больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью

Адамян К. Г., Тумасян Л. Р.* , Чилингарян А. Л.

Научно-исследовательский институт кардиологии. Ереван, Республика Армения

Цель. Сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 148 больных (57,4±0,4 лет) с выраженной сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ<40%) были рандомизированы в 4 группы: А (n=38), получавшую только ИАПФ, В (n=37), принимавшую спиронолактон, до 50 мг, С (n=37) – валсартан, до 320 мг, и D (n=36) – алискиреном, до 300 мг в дополнение к ИАПФ, диуретикам, β-адреноблокаторам и дигоксину, изучены в течение 37±0,7 мес.

Результаты. Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую однолетнюю (снижение относительного риска [ОР] на 31,6% и 47,2%), 2-летнюю (снижение ОР на 38,6% и 50%) и 3-летнюю (снижение ОР на 32% и 40,1%) смертность больных, получавших вместе с ИАПФ спиронолактон (p<0,05) и алискирен (p<0,01), по сравнению с группой А. Функциональные параметры правых отделов сердца, уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП)

и С-реактивного белка (СРБ) достоверно улучшились при применении только ИАПФ через 12, при комбинированном применении с ИАПФ спиронолактона и валсартана – через 6, а алискирена – уже через 3 мес. терапии.

Заключение. Комбинированное применение симvastатина и алискирена с ИАПФ приводило к достоверному снижению смертности и числа госпитализаций, а применение валсартана – только числа госпитализации больных. Применение алискирена ассоциировалось с достоверным улучшением функциональных параметров правого сердца, уровня МНУП, СРБ и снижением заболеваемости и смертности больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, правый желудочек, правое предсердие, прогноз, нейрогормоны, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Поступила 15/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 50-55

Comparative effects of renin-angiotensin-aldosterone system modulators on right heart function and prognosis in patients with severe systolic chronic heart failure

Adamyan K. G., Tumasyan L. R.* , Chilingaryan A. L.

Institute of Cardiology. Yerevan, Armenia

Aim. To compare the effects of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) modulators in patients with severe chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 148 patients (57,4±0,4 years), with severe systolic left ventricular (LV) dysfunction (ejection fraction (EF) <40%) were randomized into 4 groups: Group A (n=38), receiving only ACE inhibitors; Group B (n=37), receiving spironolactone (up to 50 mg); Group C (n=37), receiving valsartan (up to 320 mg); and Group D (n=36), receiving aliskiren (up to 300 mg), in addition to ACE inhibitors, diuretics, β-adrenoblockers, and digoxin. The follow-up phase was 37±0,7 months.

Results. There was a significant reduction in one-year mortality (relative risk (RR) reduction by 31,6% and 47,2%), two-year mortality (RR reduction by 38,6% and 50%), and three-year mortality (RR reduction 32% and 40,1%) in patients receiving ACE inhibitors in combination with spironolactone (p<0,05) or aliskiren (p<0,01), compared to Group A.

Right heart functional parameters, as well as the levels of brain natriuretic peptide (BNP) and C-reactive protein (CRP) significantly improved after 12 months in Group A, compared to 6 months in Groups B and C, and to 3 months in Group D.

Conclusion. The combination therapy with ACE inhibitors and spironolactone or aliskiren significantly reduced the risk of mortality and hospitalisation, while the combination therapy with valsartan was associated only with reduced hospitalisation risk. Aliskiren therapy was linked to a significant improvement in right heart function, BNP and CRP levels, and a reduced risk of mortality and hospitalisation.

Key words: chronic heart failure, right ventricle, right atrium, prognosis, neurohormones, renin-angiotensin-aldosterone system.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 50-55

Известно, что повышение смертности и частоты госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) связано с ухудшением нейрогормонального профиля, в частности с увеличением уровня альдостерона, ангиотензинов I (АI) и II (АII), маркеров воспаления, мозгового натрийуретического пептида (МНУП), а нейрогормональное ухудшение имеет место даже у больных при выраженном клиническом улучшении во время госпитализации [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на прогноз, функциональные параметры правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП), уровни МНУП, NT-проМНУП и С-реактивного белка (СРБ) у больных с тяжелой систолической ХСН.

Материалы и методы

148 больных ($57,4 \pm 0,4$ лет) с выражено сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<40\%$ и ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA были рандомизированы в 4 группы (гр.): А ($n=38$), получавшую только ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), В ($n=37$), принимавшую спиролактон (Сп), до 50 мг, С ($n=37$), лечившуюся валсартаном, до 320 мг) и D ($n=36$), принимавшую алискирен (Ал), до 300 мг в дополнение к ИАПФ, диуретикам, β -адреноблокаторам (β -АБ) и при необходимости дигоксину, и находились под наблюдением в течение $37 \pm 0,7$ мес.

Уровни высокочувствительного СРБ (вч СРБ) определялись методом ELISA. Оценка уровня МНУП проводилась с применением коммерческого набора Bayer, а NT-про-МНУП – высокочувствительного и специфического метода иммунного анализа (Elecys proBNP, Roche Diagnostics). Толерантность к нагрузкам (ТФН) определяли

Таблица 1

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца под влиянием ИАПФ

Параметр	Исходно (n=36)	3 мес. (n=34)	6 мес. (n=29)	12 мес. (n=24)	24 мес. (n=20)	36 мес. (n=16)
ММПЖ	$46,8 \pm 3,0$	$45,4 \pm 2,7$	$44,3 \pm 2,5$	$43,9 \pm 2,3$	$38,9 \pm 1,6$ $p < 0,05$	$36,7 \pm 1,4$ $p < 0,01$
ФВ ПЖ (%)	$29,1 \pm 1,7$	$32,9 \pm 2,5$	$35,2 \pm 2,7$	$37,1 \pm 2,4$ $p < 0,02$	$39,1 \pm 2,8$ $p < 0,01$	$40,3 \pm 3,2$ $p < 0,01$
ИФП ПТ ПЖ	$33,3 \pm 2,4$	$35,2 \pm 2,5$	$37,8 \pm 2,8$	$42,1 \pm 2,9$ $p < 0,05$	$44,1 \pm 3,2$ $p < 0,02$	$46,4 \pm 3,4$ $p < 0,01$
СЭПАВП	$14,2 \pm 1,5$	$15,7 \pm 1,7$	$17,8 \pm 1,9$	$19,6 \pm 2,0$ $p < 0,05$	$21,7 \pm 2,3$ $p < 0,02$	$23,4 \pm 2,5$ $p < 0,01$
ИМП	$0,57 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,43 \pm 0,03$ $p < 0,02$	$0,40 \pm 0,04$ $p < 0,01$
Е/А	$0,72 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,88 \pm 0,05$ $p < 0,02$	$0,92 \pm 0,06$ $p < 0,01$
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	$130,4 \pm 5,5$	$142,1 \pm 5,6$	$148,5 \pm 5,8$	$151,1 \pm 6,3$ $p < 0,05$	$154,3 \pm 6,8$ $p < 0,02$	$159,1 \pm 7,3$ $p < 0,01$
ОВН ТТДП (мсек)	$311,6 \pm 12$	$318,1 \pm 14$	$331,3 \pm 16$	$357,8 \pm 17$ $p < 0,05$	$368,2 \pm 18,2$ $p < 0,02$	$379,1 \pm 19,4$ $p < 0,01$
ВИ (мсек)	$326,3 \pm 6,7$	$341,3 \pm 7,1$	$351,3 \pm 8,9$ $p < 0,05$	$356,2 \pm 9,3$ $p < 0,02$	$363,1 \pm 10,4$ $p < 0,01$	$368,5 \pm 10,8$ $p < 0,01$
ВП ЛА	$112 \pm 5,2$	$108 \pm 5,4$	$102 \pm 4,1$	$97,4 \pm 3,6$ $p < 0,05$	$95,3 \pm 3,4$ $p < 0,02$	$93,4 \pm 3,2$ $p < 0,01$
ФИП ПП	$18,1 \pm 1,8$	$22,9 \pm 2,3$	$25,1 \pm 2,5$	$27,3 \pm 3,4$ $p < 0,05$	$29,3 \pm 3,7$ $p < 0,02$	$31,3 \pm 4,1$ $p < 0,01$
ФИПП	$0,2 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$0,44 \pm 0,07$ $p < 0,01$	$0,47 \pm 0,08$ $p < 0,01$	$0,5 \pm 0,09$ $p < 0,01$
ФПК	$43,1 \pm 4,2$	$48,2 \pm 4,3$	$57,3 \pm 5,2$ $p < 0,05$	$62,5 \pm 5,4$ $p < 0,01$	$64,4 \pm 5,9$ $p < 0,01$	$65,9 \pm 6,4$ $p < 0,01$
МНУП	$663,3 \pm 78$	$522,1 \pm 68$	$460,2 \pm 57$ $p < 0,05$	$436,1 \pm 52$ $p < 0,02$	$402,4 \pm 45,1$ $p < 0,01$	$392,1 \pm 41,5$ $p < 0,01$
NT-проМНУП	$3427,8 \pm 351$	2851 ± 296	2517 ± 188 $p < 0,05$	2235 ± 156 $p < 0,01$	$2191,2 \pm 144,1$ $p < 0,01$	$2115,4 \pm 112,3$ $p < 0,01$
СРБ	$32,5 \pm 3,8$	$25,3 \pm 3,5$	$23,1 \pm 2,5$ $p < 0,05$	$19,5 \pm 2,3$ $p < 0,01$	$18,5 \pm 1,9$ $p < 0,01$	$18,1 \pm 1,6$ $p < 0,01$
Тбмх	$260 \pm 9,1$	$286 \pm 11,2$	$299 \pm 16,1$ $p < 0,05$	$310 \pm 15,4$ $p < 0,01$	$319,1 \pm 17,1$ $p < 0,01$	$327,1 \pm 18,5$ $p < 0,01$
ШССН	$9,7 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$7,1 \pm 0,5$ $p < 0,01$	$6,8 \pm 0,4$ $p < 0,01$	$6,6 \pm 0,4$ $p < 0,01$
ОСЗ	$17,9 \pm 1,1$	$16,2 \pm 1,4$	$14,4 \pm 1,2$ $p < 0,05$	$13,1 \pm 1,4$ $p < 0,02$	$12,8 \pm 1,2$ $p < 0,01$	$12,6 \pm 1,4$ $p < 0,01$

Таблица 2

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца
при совместном применении Сп и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=37)	3 мес. (n=36)	6 мес. (n=34)	12 мес. (n=31)	24 мес. (n=27)	36 мес. (n=22)
ММПЖ	47,8±3,2	43,1±2,7	40,1±2,5	38,2±2,4 p<0,05	37,2±1,8 p<0,02	35,8±1,6 p<0,01
ФВ ПЖ (%)	28,7±1,9	33,4±2,6	36,2±2,8 p<0,05	39,1±3,7 p<0,02	42,1±4,1 p<0,01	44,3±4,6 p<0,01
ИФП ПТ ПЖ	34,1±2,5	37,2±2,7	41,9±2,6 p<0,05	44,1±3,2 p<0,02	46,9±3,6 p<0,01	49,4±4,1 p<0,01
СЭПАВП	14,0±1,6	16,7±1,8	19,8±2,0 p<0,05	22,4±2,2 p<0,01	24,8±2,5 p<0,01	26,6±3,7 p<0,01
ИМП	0,58±0,03	0,49±0,05	0,46±0,05 p<0,05	0,43±0,04 p<0,02	0,41±0,05 p<0,01	0,38±0,06 p<0,01
Е/А	0,71±0,03	0,76±0,03	0,82±0,04 p<0,05	0,86±0,05 p<0,02	0,89±0,05 p<0,01	0,93±0,06 p<0,01
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	130,1±5,4	143,8±5,7	148,3±6,3 p<0,05	154,1±7,2 p<0,02	159,3±7,7 p<0,01	162,1±8,2 p<0,01
ОВН ТТДП (мсек)	313,4±14	332,1±16	355,3±15 p<0,05	372,2±18 p<0,02	379,4±18,5 p<0,01	383,2±19,3 p<0,01
ВИ (мсек)	328,1±6,8	345,3±7,0	352,4±7,5 p<0,05	364,1±10,3 p<0,02	369,2±10,9 p<0,01	374,5±11,8 p<0,01
ВП ЛА	112,8±5,3	106,1±5,5	98±4,3 p<0,05	97,4±3,9 p<0,02	92,9±3,6 p<0,01	91,0±3,7 p<0,01
ФИП ПП	18,3±1,9	25,2±2,6	27,5±3,2 p<0,05	29,6±3,4 p<0,01	31,3±3,6 p<0,01	33,4±4,3 p<0,01
ФИПП	0,21±0,03	0,32±0,05	0,36±0,06 p<0,05	0,47±0,08 p<0,01	0,49±0,09 p<0,01	0,52±0,1 p<0,01
ФПК	43,3±4,1	50,2±4,4	60,4±5,1 p<0,02	63,3±5,4 p<0,01	65,5±6,1 p<0,01	67,9±6,8 p<0,01
МНУП	665,1±80	452,2±61 P<0,05	418,3±56 p<0,02	398±46 p<0,01	388,4±42,1 p<0,01	382,3±40,6 p<0,01
NT-проМНУП	3442,5±361	2557±206 P<0,05	2398±192 p<0,02	2186±152 p<0,01	2101,2±144,1 p<0,01	2087,5±138,2 p<0,002
СРБ	32,2±3,6	24,1±3,2	22,8±2,4 p<0,05	19,5±2,3 p<0,01	18,3±2,1 p<0,01	17,9±2,5 p<0,01
Тбмх	263±9,2	288±11,4	302±15,7 p<0,05	314±16,1 p<0,01	323,2±18,1 p<0,01	333,1±19,5 p<0,01
ШССН	9,8 ±0,9	8,2±0,7	7,5±0,6 p<0,05	6,9±0,5 p<0,01	6,7±0,4 p<0,01	6,5±0,5 p<0,01
ОСЗ	18,2±1,2	16,2±1,4	14,5±1,4 p<0,05	13,3±1,4 p<0,01	12,2±1,6 p<0,01	11,6±1,6 p<0,01

используя пробу с 6-минутной ходьбой (тбмх) по коридору с оценкой дистанции. Клинический статус больных определялся с помощью шкалы симптомов СН (ШССН), а оценка степени и классификация застоя (ОСЗ) проводилась в соответствии с согласованным решением экспертов комитета по острой СН ассоциации СН Европейского общества кардиологов [3].

Структурно-функциональные параметры камер сердца определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [4]. Исследовались фракция выброса (ФВ) ПЖ, систолическая экскурсия правой атриовентрикулярной плоскости (СЭПАВП), изменение фракционной площади приносящего тракта ПЖ (ИФП ПТ), масса миокарда ПЖ (ММПЖ), максимальная скорость раннего (Е), позднего (А) транстрикуспидального диастолического потока (ТТДП), их соотношение (Е/А), временные интегралы (VTI), время замедления (ВЗ)

и время ускорения (ВУ) А и Е, время изоволюмической релаксации (ВИР), общее время наполнения (ОВН) ТТДП, время предъизгнания ПЖ (ВП), время изгнания (ВИ), ВУ кровотока в легочной артерии (ЛА), время изоволюмического сокращения (ВИС). Индекс миокардиальной производительности (ИМП) ПЖ вычислялся по формуле $ИМП = (ВИС + ВИР) / ВИ$. Регистрировался кровоток в печеночных венах (ПВ) с измерением максимальных скоростей, VTI и длительности систолического (Sdur), диастолического (Ddur) и обратного предсердного (Ardur) кровотоков, разницы $Ag-A$, соотношения S/D и S/D фракции. Систолический вклад (СВПВ) оценивался по формуле $VTIS/VTIS+VTID$, а фракция предсердного кровотока (ФПК) — как соотношение VTI волны А к общему VTI волны ТТДП. У больных с фибрилляцией предсердий (ФП) использовался функциональный индекс ПП (ФИПП), позволяющий комплексно оценить сердечный выброс (СВ),

Таблица 3

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца
при комбинированном применении БРА и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=37)	3 мес. (n=34)	6 мес. (n=31)	12 мес. (n=26)	24 мес. (n=22)	36 мес. (n=18)
ММПЖ	46,9±3,2	43,1±2,6	42,1±2,3	41,9±2,2	39,2±1,8 p<0,05	36,4±1,6 p<0,01
ФВ ПЖ (%)	28,9±2,1	33,4±2,6	36,5±2,8 p<0,05	38,3±3,1 p<0,02	40,9±3,4 p<0,01	42,3±3,6 p<0,01
ИФП ПТ ПЖ	33,6±2,5	37,2±2,7	40,1±3,0	44,3±3,2 p<0,02	46,1±3,6 p<0,01	47,9±4,1 p<0,01
СЭПАВП	14,1±1,4	15,9±1,8	19,2±2,0 p<0,05	20,2±2,1 p<0,02	23,2±2,5 p<0,01	25,1±3,2 p<0,01
ИМП	0,58±0,04	0,52±0,05	0,46±0,04 p<0,05	0,41±0,05 p<0,02	0,39±0,05 p<0,01	0,37±0,06 p<0,01
Е/А	0,71±0,03	0,76±0,04	0,81±0,04 p<0,05	0,87±0,05 p<0,02	0,9±0,05 p<0,01	0,94±0,07 p<0,01
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	130,2±5,7	145,4±5,8	149,1±6,3 p<0,02	152,2±6,7 p<0,02	157,2±7,0 p<0,01	161,1±7,7 p<0,01
ОВН ТТДП (мсек)	312,8±13	321,1±15	354,7±15 p<0,05	366,9±17 p<0,02	378,5±18,5 p<0,02	382,1±19,3 p<0,01
ВИ (мсек)	325,8±6,6	345,4±7,2	349,3±8,1 p<0,05	355,1±9,8 p<0,02	366,1±10,6 p<0,01	372,8±13,1 p<0,01
ВП ЛА	114±5,5	105±5,2	98±4,5 p<0,05	95,5±4,1 p<0,02	92,3±3,8 p<0,01	90,5±4,6 p<0,01
ФИП ПП	18,4±2,0	26,3±2,7	27,8±3,5 p<0,05	29,8±3,4 p<0,01	32,3±4,1 p<0,01	34,3±4,3 p<0,01
ФИПП	0,22±0,04	0,29±0,06	0,39±0,07 p<0,05	0,46±0,08 p<0,01	0,48±0,08 p<0,01	0,5±0,08 p<0,01
ФПК	42,8±4,1	49,3±4,4	59,6±5,5 p<0,05	63,8±5,7 p<0,01	65,9±5,9 p<0,01	67,3±6,3 p<0,01
МНУП	659,7±81	520,7±65	453,8±61 p<0,05	421,5±51 p<0,02	394,2±41,4 p<0,01	381,1±39,5 p<0,01
NT-проМНУП	3467,5±348	2772±281	2499±196 p<0,05	2185±182 p<0,01	2120,4±171,1 p<0,01	2088,8±192,5 p<0,01
СРБ	32,3±3,7	25,1±3,4	22,8±2,5 p<0,05	19,3±2,4 p<0,01	18,1±2,3 p<0,01	17,9±2,1 p<0,01
Тбмх	258±9,5	286±11,2	302±16,3 p<0,05	314±17,1 p<0,01	325,2±19,3 p<0,01	333,1±20,5 p<0,01
ШССН	9,8±0,8	7,9±0,7	7,5±0,6 p<0,05	6,9±0,6 p<0,01	6,7±0,5 p<0,01	6,5±0,6 p<0,01
ОСЗ	18,1±1,1	16,0±1,2	14,5±1,3 p<0,05	13,4±1,4 p<0,02	12,8±1,2 p<0,01	12,4±1,4 p<0,01

резервуарную функцию и размеры ПП, и вычисляемый по формуле: $\text{ФИПП} = \text{ФВ ПП} \times \text{ВТ ПЖ} - \text{ВТИ} / \text{индекс КСО ПП}$.

Исследование проводилось на основе рандомизированных, открытых, неконтролируемых протоколов с параллельными группами. Определялись среднее и ошибка средней, относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel 2007 и SPSS 16.0.

Результаты

Однолетняя смертность, частота госпитализации и комбинированная конечная точка смертности и госпитализации составили 31,6%; 57,9% и 89,5%, соответственно, в гр. А; 21,6%; 40,5%

и 62,2% в гр. В; 29,7%; 37,8% и 67,6% в гр. С и 16,7%; 33,3% и 50% в гр. D. Анализ свободной от осложнений выживаемости выявил достоверно более низкую смертность (снижение ОР на 31,6% и 47,2%), частоту госпитализации (снижение ОР на 30,1% и 42,5%) и комбинированную конечную точку смертности и госпитализации (снижение ОР на 30,5% и 44,1%) в гр. больных, получавших вместе с ИАПФ Сп ($p < 0,05$) и Ал ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению с больными, леченными только ИАПФ. Комбинированное применение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с ИАПФ в результате приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению частоты госпитализации и комбинированной конечной точки смертности и госпитализации (снижение ОР на 34,7% и 24,5%),

Таблица 4

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца
при совместном применении Ал и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=36)	3 мес. (n=36)	6 мес. (n=34)	12 мес. (n=30)	24 мес. (n=28)	36 мес. (n=24)
ММПЖ	48,1±3,4	39,1±2,3 p<0,05	37,2±2,1 p<0,02	35,6±2,3 p<0,01	33,2±2,5 p<0,01	31,4±3,2 p<0,002
ФВ ПЖ (%)	28,9±2,2	36,4±2,6 p<0,05	38,2±2,9 p<0,02	40,2±3,3 p<0,01	43,3±4,3 p<0,01	46,9±4,6 p<0,002
ИФП ПТ ПЖ	33,9±2,3	40,7±2,5 p<0,05	43,0±2,7 p<0,02	44,9±3,2 p<0,01	48,9±4,1 p<0,01	55,5±5,5 p<0,002
СЭПАВП	14,2±1,7	19,3±1,8 p<0,05	22,1±2,0 p<0,02	23,3±2,4 p<0,01	25,0±2,8 p<0,01	28,8±3,7 p<0,002
ИМП	0,57±0,03	0,45±0,05 p<0,05	0,4±0,06 p<0,02	0,38±0,04 p<0,01	0,35±0,07 p<0,01	0,3±0,07 p<0,002
Е/А	0,72±0,03	0,82±0,04 p<0,05	0,87±0,05 p<0,02	0,92±0,06 p<0,01	0,94±0,06 p<0,01	0,96±0,06 p<0,002
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	130,8±5,5	149,8±5,9 p<0,05	153,3±7,1 p<0,02	158,2±7,8 p<0,01	165,1±8,8 p<0,01	170,2±9,5 p<0,002
ОВН ТТДП (мсек)	314,1±14	359,1±17 p<0,05	370,9±18 p<0,02	385,5±21 p<0,01	389,9±21,7 p<0,01	402,4±18,1 p<0,002
ВИ (мсек)	327,5±6,3	349,3±7,2 p<0,05	353,3±8,7 p<0,02	365,1±11,1 p<0,01	376,1±14,2 p<0,01	388,5±16,5 p<0,002
ВП ЛА	112,4±5,2	96,1±5,7 p<0,05	94,3±5,1 p<0,02	92,5±4,1 p<0,01	90,9±3,7 p<0,01	88,8±3,6 p<0,002
ФИП ПП	18,1±1,8	27,0±3,2 p<0,05	29,6±3,5 p<0,01	32,1±3,4 p<0,002	34,3±3,7 p<0,002	37,4±4,6 p<0,001
ФИПП	0,2±0,03	0,34±0,06 p<0,05	0,38±0,07 p<0,02	0,47±0,08 p<0,01	0,5±0,09 p<0,002	0,55±0,09 p<0,001
ФПК	43,5±4,2	59,8±5,8 p<0,05	62,4±6,7 p<0,02	65,9±6,8 p<0,01	68,5±7,3 p<0,01	72,7±7,0 p<0,002
МНУП	657,8±78	425,5±63 p<0,05	389,6±56 p<0,01	368,2±46 p<0,002	343,4±44,2 p<0,002	322,3±41,2 p<0,001
NT-проМНУП	3456,3±368	2401±203 p<0,02	2230±176 p<0,01	2052±148 p<0,001	2002,2±121,4 p<0,001	1887,2±118,4 p<0,001
СРБ	31,8±3,5	22,6±2,5 p<0,05	20,8±2,4 p<0,02	18,8±2,2 p<0,002	17,3±2,3 p<0,002	16,2±1,8 p<0,001
Тбмх	268±9,3	301±12,4 p<0,05	316±16,2 p<0,02	334±18,4 p<0,001	353,2±16,2 p<0,001	371,2±20,5 p<0,001
ШССН	9,6±0,8	7,4±0,7 p<0,05	6,8±0,8 p<0,02	6,2±0,8 p<0,01	5,7±0,6 p<0,002	5,4±0,5 p<0,001
ОСЗ	18,2±1,3	14,2±1,5 p<0,05	13,5±1,4 p<0,02	12,7±1,6 p<0,01	12,2±1,1 p<0,002	11,2±1,2 p<0,001

но не смертности больных (снижение ОР на 4,7%). 2- и 3-летняя смертность составили 44,4% и 55,6% в гр. А, 27% и 37,8% в гр. В, 40,5% и 51,4% в гр. С и 22,2% и 33,3% в гр. D. Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую 2- (снижение ОР на 38,6% и 50%) и 3-летнюю смертность (снижение ОР на 32% и 40,1%) в гр. больных, принимавших вместе с ИАПФ Сп (p<0,05) и Ал (p<0,01), соответственно, по сравнению с больными, леченными только ИАПФ. Совместное применение БРА с ИАПФ не сопровождалось достоверным снижением 2- и 3-летней смертности больных (снижение ОР на 8,8% и 7,6%).

Применение ИАПФ ассоциировалось с достоверным улучшением функциональных параметров

правых отделов сердца только к 12-му мес., в то время как улучшение ФПК, ФИПП, МНУП, СРБ, тбмх, ШССН и ОСЗ выявлено к 6-му мес. терапии с дальнейшим достоверным изменением к 1, 2 и 3 годам лечения (таблица 1).

Достоверное улучшение функциональных параметров правого сердца, СРБ и качества жизни (КЖ) имело место уже к 6-му мес. с дальнейшим нарастанием к 12-му мес. терапии, в то время как уровни МНУП достоверно изменялись уже к 3-му мес. Комбинированное применение спиролактона с ИАПФ ассоциировалось также с достоверным снижением ММПЖ (таблица 2).

Совместное применение БРА с ИАПФ ассоциировалось с достоверным улучшением

функциональных параметров правого сердца, ШССН, тбмх, ОСЗ и снижением уровней МНУП и СРБ к 6-му мес. терапии с дальнейшим их изменением к 12, 24 и 36 мес. лечения (таблица 3).

Комбинированное применение Ал с ИАПФ приводило к достоверному улучшению изучаемых параметров уже к 3 мес. с дальнейшим нарастанием к 6, 12, 24 и 36 мес. терапии. При этом снижение уровней МНУП и NT-проМНУП $\geq 50\%$ имело место у $\sim 82\%$, а СРБ ≥ 40 — у 75% больных (таблица 4).

Обсуждение

Благотворное влияние модуляторов РААС связано с тем, что у больных с дисфункцией правых отделов сердца имеет место снижение клиренса эфektorных молекул РААС, усиление образования ангиотензинов АТ 1-7 из АТ1 и АТII с повышенной регуляцией ангиотензиназы, а также достоверное увеличение числа АПФ-связывающих рецепторов в ПЖ и сниженная регуляция ангиотензиновых рецепторов АТ1 I подтипа к АТII [5].

Результаты исследования соответствуют данным недавно досрочно завершенного исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms), явившегося еще одним подтверждением дополнительного влияния более выраженного ингибирования РАСС у больных с систолической ХСН, в связи с уменьшением вызванного альдостероном миокардиального фиброза и способностью вызывать обратное развитие ремоделирования не только ЛЖ, но и ПЖ [6].

Отсутствие влияния комбинированного применения БРА и ИАПФ на смертность, но достоверное

улучшение госпитализации соответствует результатам исследований по применению БРА у больных с ХСН, а проведенное недавно исследование HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonists Losartan trial) в своем роде положило конец рандомизированным, контролируемым исследованиям по оценке места и роли БРА в лечении больных с ХСН [7-8].

У больных с выражено сниженной систолической функцией ЛЖ наибольшая польза выявлена при применении прямого ингибитора ренина, Ал, который отличается благоприятным гемодинамическим и нейрогуморальным профилем, обеспечивая снижение АД, повышение почечного кровотока, увеличение натрийуреза, снижение уровней МНУП, АТ1 и АТII и альдостерона [9-13], что соответствует результатам исследования [14], в котором, назначение препаратов, ассоциирующихся со снижением нейрогуморальной активации, приводит к улучшению выживаемости больных с ХСН и дисфункцией правых отделов сердца [14].

Заключение

Комбинированное применение Сп и Ал с ИАПФ сопровождалось достоверным снижением смертности и госпитализации больных с тяжелой ХСН, в то время как применение валсартана — снижением только числа госпитализации. Более выраженное улучшение прогноза при совместном применении Ал с ИАПФ связано с благотворным влиянием на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца, а также нейрогуморальную и воспалительную активацию в связи с более полным ингибированием РААС.

Литература

- Gheorghiade M, Bonow R. Early follow-up after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 422-4.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al, HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
- Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 423-33.
- Galderisi M, Henei M, D'hooge J, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 339-53.
- Haworth ShG. Cell and molecular biology of RV dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9: H10-6.
- Fiebeler A, Nussberger J, Shagdarsuren E, et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005; 111: 3087-94.
- McMurray JJV and Swedberg K. HEAAL: the final chapter in the story of angiotensin receptor blockers in heart failure—lessons learnt from a decade of trials. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 99-103.
- Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur Heart J* 2010; 31: 2205-9.
- Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008; 51: 1259-64.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-56.
- Verdecchia P, Calvo C, Morckel V, et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007; 16: 381-91.
- Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117: 3199-205.
- McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
- Kogler H, Hartmann O, Leineweber K, et al. Mechanical load-dependent regulation of gene expression in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res* 2003; 93: 230-7.

Случай идиопатического рецидивирующего геморрагического перикардита

Шептулина А. Ф., Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

Поступила 30/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 56-57

A case of idiopathic recurrent haemorrhagic pericarditis

Sheptulina A. F., Drapkina O. M., Korneeva O. N.*

I. M. Sechenov First State Moscow Medical University. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 56-57

По секционным данным перикардит наблюдается в 1-6% случаев, тогда как прижизненно диагностируется у 0,1% пациентов соматических отделений и 5% больных отделений реанимации и интенсивной терапии с болями в груди [1]. Несмотря на применение современных алгоритмов диагностики, причину перикардита в 80-90% установить не удается [2]. Риск рецидива перикардита составляет 8-80% (в среднем 24%) [3, 4]. Клинические симптомы рецидива аналогичны таковым при остром перикардите, однако проявления заболевания выражены, как правило, в более легкой степени. Количество рецидивов и периоды времени между ними различаются среди пациентов. Со временем рецидивы заболевания прекращаются самостоятельно [3]. Представляем случай рецидивирующего экссудативного геморрагического перикардита неуточненной этиологии, наблюдавшийся в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ц., 61 год, обратилась с жалобами на сердцебиение и одышку при умеренной физической нагрузке, давящие боли в области сердца, отеки нижних конечностей; выраженную общую слабость.

В анамнезе гемитиреоидэктомия в 1986г по поводу диффузного токсического зоба IV степени, тиреоид-паратиреоидэктомия в 2005г в связи с рецидивом, с последующим назначением L-тироксина, дигидротахистерола и кальция. С 2007г сахарный диабет второго типа и фибрилляция предсердий без изменений субъективного

самочувствия. У отца больной рак легкого. Госпитализирована в клинику им. В. Х. Василенко в марте 2011г.

При поступлении: состояние средней тяжести, цианоз губ, пастозность голеней. Границы относительной сердечной тупости в положении лежа: левая — 1 см кнаружи от срединно-ключичной линии, правая — правый край грудины; сидя: левая — 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии, правая — 1 см кнаружи от правого края грудины.

Тоны сердца приглушены, аритмичные. Тахикардия 120 в мин, АД 140/90 мм рт.ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

В анализах: тромбоциты 335,6х10⁹/л, СОЭ 25-38 мм/час, К⁺ — 5,4 ммоль/л, кальций — 12,8 мг/дл, глюкоза — 146 мг/дл, креатинин — 1,0 мг/дл, железо — 28 мкг/дл. СРБ, РФ — отриц. Комплемент — 32,2 гем.ед. Фибриноген — 4,26 г/л. Маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ не выявлены, ТТГ — 3,4 мкМЕ/мл, Т4 — 20,0 пмоль/л, антитела к ТПО — 59 МЕ/мл.

ЭхоКГ: незначительная дилатация предсердий (ЛП 5,4•3,5 см, ПП 5,0•3,0 см). Толщина МЖП 1,0 см, ЗС ЛЖ 1,0 см, ММЛЖ 194 г, ФВ 64, среднее давление в ЛА 12 мм рт.ст. В полости перикарда жидкость ~ 1500-1600 мл. Признаки угрозы тампонады сердца: диастолический коллапс стенки правого желудочка, систолический коллапс стенки правого предсердия, коллапс стенки левого предсердия, феномен качающегося (плавающего) сердца, дискордантная зависимость диастолических трансмитральных и транстрикуспидальных потоков (рисунок 1). Срочно пунктирована полость перикарда: в жидкости клетки

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: doktorok@land.ru

[Шептулина А. Ф. — клинический ординатор, Драпкина О. М. — профессор, Корнеева О. Н. (*контактное лицо) — врач-кардиолог].

мезотелия, макрофаги, лейкоциты, эритроциты до 12 в поле зрения. Исследование жидкости методом ПЦР: ДНК цитомегаловируса, *M. tuberculosis*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, вируса папилломы человека не выявлены.

ПЦР крови на ДНК *M. tuberculosis*, ЦМВ отрицательные, ИФА — антитела к *Rubella*, ЦМВ, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Varicella zoster*, *Candida* отсутствуют. Антитела к кардиолипину, нативной ДНК, антинуклеарные антитела отсутствуют. Онкомаркеры: АФП, РЭА, СА 19-9, СА15-3 не выявлены. Уровень IgA, IgM, IgG в норме.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в полости перикарда определяется большое количество жидкости (объем ~1000 мл). Максимальная толщина слоя жидкости 4,2 см. Сердце умеренно увеличено за счет предсердий, легочный ствол 33 мм, ПЛА 25 мм, ЛЛА 25 мм, восходящая аорта 30 мм, дуга аорты 27 мм, нисходящая 25 мм.

Терапия: НПВС, β -адреноблокаторы, ИАПФ, мочегонные, непрямые антикоагулянты, L-тироксин и Сиофор.

Состояние улучшилось — при повторных ЭхоКГ количество жидкости в полости перикарда до 1000 мл. Рекомендовано продолжить прием антигипертензивных препаратов, диуретиков, варфарина и ибупрофена.

Пациентка была выписана из клиники 25.03.2011 г с клиническим диагнозом:

Сочетанные заболевания: острый экссудативный геморрагический перикардит неуточненной этиологии; ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II ФК; сахарный диабет 2 типа.

Фоновые заболевания: Артериальная гипертензия II ст., высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Осложнения: нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность 2 А ст. II ФК NYHA.

Сопутствующие заболевания: Гемитиреоидэктомия в 1986 г. Тиреоидэктомия и паратиреоидэктомия в 2005 году. Гипотиреоз, фаза медикаментозной компенсации.

Впоследствии больная дважды госпитализирована в клинику в связи с рецидивом перикардита. При ЭхоКГ — утолщение до 5-6 мм листков перикарда, снижение ФВ ЛЖ до 53%, увеличение

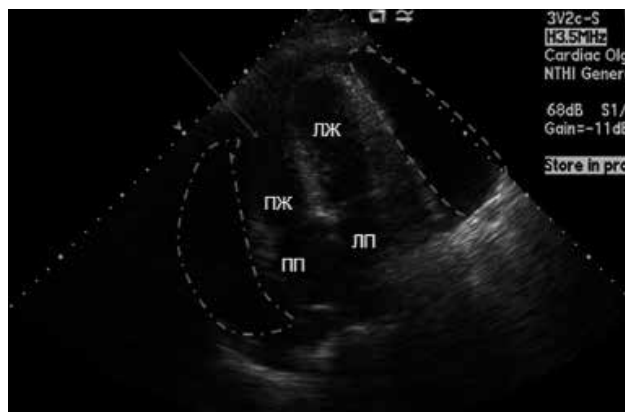


Рис. 1 ЭхоКГ при поступлении: незначительная дилатация предсердий, жидкость в полости перикарда (указано пунктиром), признаки угрозы тампонады сердца: диастолический коллапс стенки правого желудочка (указан стрелкой).

среднего давления в ЛА до 25 мм рт.ст.; жидкости в полости перикарда не более 100 мл.

Обсуждение

Частота рецидива перикардита составляет 8-80% (в среднем 24%) [2]. Возможные причины рецидивирующего течения перикардита включают:

- неадекватную дозу и/или продолжительность противовоспалительной терапии;
- раннее назначение кортикостероидов (при вирусных перикардитах усиливает репликацию вирусов);
- повторное инфицирование;
- усугубление течения основного заболевания [4].

У нашей пациентки рецидив перикардита наблюдался через 3 нед. после первого эпизода на фоне приема ибупрофена, что позволяет говорить о непрерывно рецидивирующем течении заболевания.

Прижизненно перикардит диагностируются только у 0,1% госпитализированных пациентов и у 5% пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с болями в груди.

На основании данных анамнеза жизни и анамнеза заболевания, а также результатов проведенного обследования этиология перикардита у представленной больной на данном этапе остается неясной, однако, учитывая характер течения заболевания, наиболее вероятными причинами являются аутоиммунная и инфекционная патология.

Литература

1. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 2003; 349(7): 684-90.
2. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007; 115: 2739-44.
3. Imazio M, Cecchi E, Correndo L, et al. Treatment of refractory recurrent pericarditis. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2007; 8: 748-53.
4. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2004; 25: 587-610.

Факторы риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Аскаргов А. Р.^{1,2*}, Нелаев В. С.², Руднева Л. Ф.¹, Шалаев С. В.^{1,2}

¹Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития; ²Тюменская областная клиническая больница. Тюмень, Россия

Цель. Изучить частоту и клинические проявления факторов риска (ФР) неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) в зависимости от тяжести заболевания в процессе проспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 78 больных ОААНК (2, 3 и 4 стадий) мужского пола в возрасте 38-70 лет. Изучались сердечно-сосудистые ФР: артериальная гипертония, курение, отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца (ИБС), гиперхолестеринемия (ГХС), нарушения углеводного обмена, низкая физическая активность (НФА), частота сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд./мин, абдоминальное ожирение (АО), метаболический синдром (МС), гиперкоагуляция крови, повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). Для диагностики заболевания использовались клиничко-лабораторные и функциональные методы исследования.

Результаты. У большинства больных ОААНК наблюдалось комбинированное поражение атеросклерозом различных сосудистых бассейнов (75,0%). Отмечена прямая корреляция длительности заболевания, тяжести течения и выхода на инвалидность. Установлена

высокая частота сердечно-сосудистых ФР: ГХС (94,0%), АГ (90,0%), курения (89,0%), отягощенной наследственности по ранней ИБС (58,0%), гиперфибриногенемия (81,0%), ЧСС >70 уд./мин (73,0%), МС (73,0%), увеличение пульсового давления (ПАД) (73,0%), избыточная масса тела (ИзМТ) (67,0%), НФА (77,0%), повышенный уровень вЧСРБ (53,0%). По данным годового наблюдения за больными ОААНК наблюдалась значительная частота сердечных (30,0%) и сосудистых осложнений (28,0%). Установлена триада высокого риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ОААНК: прогрессирующее течение АГ, ИБС и перемежающаяся хромота.

Заключение. Высокая распространенность мультифокального атеросклероза (~75,0 %), АГ, ИБС и МС у больных ОААНК диктует необходимость раннего выявления и максимальной коррекции модифицируемых ФР для предупреждения прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: периферический атеросклероз, сердечно-сосудистые факторы риска неблагоприятного прогноза.

Поступила 16/06-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 58-62

Risk factors of adverse cardiovascular prognosis in patients with peripheral artery disease

Askarov A. R.^{1,2*}, Nelaev V. S.², Rudneva L. F.¹, Shalaev S. V.^{1,2}

¹Tumen State Medical Academy; ²Tumen Region Clinical Hospital. Tumen, Russia

Aim. To prospectively study the prevalence and clinical manifestations of the risk factors (RFs) of adverse cardiovascular prognosis in patients with peripheral artery disease (PAD) of varied severity.

Material and methods. The study included 78 patients with Stage 2-4 PAD, aged 38-70 years. The following cardiovascular RFs were analysed, using standard clinical, laboratory, and instrumental methods: arterial hypertension (AH), smoking, family history of premature coronary heart disease (CHD), hypercholesterolemia (HCH), disturbed carbohydrate metabolism, low physical inactivity (LPA), heart rate (HR) >70 beats per minute (bpm), abdominal obesity (AO), metabolic syndrome (MS), blood hypercoagulation, and elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

Results. In most PAD patients, atherosclerosis had multiple localisation (75,0%). There was an association between duration of the disease, its severity, and disabled status. The prevalence of cardiovascular RFs was high: 94,0% for HCH, 90,0% for AH, 89,0% for smoking, 58,0% for

premature CHD in family history, 81,0% for hyperfibrinogenemia, 73,0% for HR >70 bpm, 73,0% for MS, 73,0% for increased pulse blood pressure, 67,0% for overweight, 77,0% for LPA, and 53,0% for elevated hsCRP levels. The one-year follow-up data demonstrated a high incidence of cardiac (30,0%) and vascular (28,0%) complications. The three most important RFs of adverse cardiovascular prognosis included AH progression, CHD, and intermittent claudication.

Conclusion. The high prevalence of multifocal atherosclerosis (approximately 75%), AH, CHD, and MS in PAD patients warrants the need for early detection and effective control of modifiable RFs, in order to prevent the progression of the disease and the development of cardiovascular complications.

Key words: peripheral atherosclerosis, risk factors of adverse cardiovascular prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 58-62

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: azizkhonaskarov@rambler.ru;

shalaev@tokb.ru

[Аскаргов А. Р. (*контактное лицо) – аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС, ²врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 3, Нелаев В. С. – заведующий кардиохирургическим отделением № 3, Руднева Л. Ф. – профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Шалаев С. В. – зав. каф. кардиологии ФПК и ППС, ²руководитель областного кардиологического диспансера]

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) — тяжелое инвалидирующее заболевание, чаще поражающее мужчин и приводящее к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО): инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сердечная недостаточность (СН), преждевременная смерть. Распространенность ОААНК составляет ~10% среди лиц пожилого возраста [1, 4, 6, 7]. Атеросклеротическое поражение брюшной аорты (Ао) и магистральных артерий нижних конечностей занимает 3 место после поражения дуги Ао с вовлечением коронарных артерий (КА) и артерий каротидного бассейна [2, 3]. Выживаемость больных ОААНК неуклонно снижается с момента появления клинических проявлений заболевания: через 3 года выживают 86,3%, 5 лет — 77,4%, 10 лет — 55,8% больных [2]. Летальность от декомпенсации СН, МИ и ИМ у больных ОААНК превышает летальность от тех же причин в популяции аналогичного возраста — 70-80% и 50%, соответственно [2, 5].

Цель исследования: изучить частоту и клинические проявления факторов риска (ФР) неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ОААНК в зависимости от тяжести заболевания в процессе проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 78 больных ОААНК (2, 3 и 4 стадий (стд.) по классификации Фонтэна-Покровского [3]) мужского пола в возрасте 38-70 лет, средний возраст — $57 \pm 6,9$ лет.

Критерии включения в исследование: верифицированное в условиях стационара атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения являлись: 1 стадия ОААНК, сопутствующая патология паренхиматозных органов (печени, почек, легких) в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, в т.ч. крови, возраст >70 лет, клапанные пороки сердца в стадии декомпенсации, СН ФК IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), имплантированные искусственные водители ритма.

Для определения клинической стадии заболевания использовали классификацию Фонтэна-Покровского [3]: 1 стд. — отсутствие симптомов дискомфорта и болей в мышцах нижних конечностей, 2А стадия — дистанция безболевой ходьбы > 200 м, 2Б стд. — дистанция безболевой ходьбы < 200 м, 3 стд. — дистанция безболевой ходьбы < 50 м или появление болей в нижней конечности в покое (критическая ишемия), 4 стд. — язвенно-некротические изменения нижних конечностей. По клиническим стадиям больные ОААНК распределялись следующим образом: 2 стд. — 51,0%, 3 стд. — 26,0%, 4 стд. — 23,0%. Средний возраст больных по стадиям ОААНК существенно не различался и составлял: 2 стд. — $58 \pm 5,0$ лет; 3 стд. — $58 \pm 7,4$ лет; 4 стд. — $57 \pm 7,3$ лет, соответственно. Продолжительность заболевания ОААНК у больных составила в среднем $6 \pm 4,5$ лет. ОААНК развивался на фоне артериальной гипертензии (АГ) — 86,0%, в сочетании

с ишемической болезнью сердца (ИБС) — 82,0%. В качестве ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза ОААНК изучались: АГ, курение, в т.ч. индекс курящего, отягощенная наследственность по ОААНК, ИБС, АГ; нарушения липидного обмена: гиперхолестеринемия (ГХС), дислипидемия (ДЛП), гипоальфапопротеинемия; нарушения углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия натощак, сахарный диабет 2 типа (СД-2). Анализировали частоту дополнительных ФР: низкая физическая активность (НФА), увеличение пульсового давления (ПАД) (>40 мм рт.ст.), увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд./мин, избыточная масса тела (ИЗМТ), абдоминальное ожирение (АО) — окружность талии (ОТ) >94 см, метаболический синдром (МС), гиперкоагуляция крови — повышение АДФ-агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), чрезмерное употребление алкоголя.

Проспективное наблюдение проведено у 78 больных ОААНК. Средний возраст пациентов составил $57 \pm 7,1$ лет. Они были разделены на 3 группы (гр.) в зависимости от стд. заболевания: I гр. — больные 2 стд. (51,0%), II гр. — больные 3 стд. (26,0%), III гр. — больные 4 стд. (23,0%). Период наблюдения составил 0,5-1,5 года, динамическое наблюдение проводилось через каждые 3 мес. Все пациенты регулярно принимали антиагреганты и вазоактивные препараты, 40,0% больных — статины: симvastатин или atorvastatin. Оперативному лечению на сосудах нижних конечностей было подвергнуто 67,0% больных ОААНК. Тромбэктомия выполнена в 24,0%, шунтирование артериальных сосудов в 65,0%, поясничная симпатэктомия — 11,0% случаев. Целью проспективного наблюдения явилось изучение частоты и характера ССО у больных ОААНК: ИМ, нестабильной стенокардии (НС), госпитализации в связи с декомпенсацией хронической СН (ХСН), а также частоты тромбоза артерий и артериальных шунтов нижних конечностей, ампутации нижней конечности на фоне лечения в зависимости от тяжести заболевания. При динамическом наблюдении за больными ОААНК установлена значительная частота сердечных (30,0 %) и сосудистых осложнений (28,0%). Случаев МИ зарегистрировано не было. У больных тяжелыми стд. ОААНК (4, 3) в сравнении с больными 2 стд. наблюдалась большая частота сердечных и сосудистых осложнений: 75,0% vs. 55,0% vs. 28,0% и 81,0% vs. 45,0% vs. 20,0%, соответственно ($p < 0,05$). Сердечные и сосудистые осложнения коррелировали с тяжестью течения ОААНК (2, 3, 4 стд.): НС наблюдалась в 10,0% vs. 50,0% vs. 29,0% случаев, ИМ — в 2,0% случаев при 2 стд. и 29,0% случаев при 4 стд. ОААНК, тромбоз артерий нижней конечности — 5,0% vs. 15,0% vs. 30,0%, тромбоз артериальных шунтов нижней конечности — 8,0% vs. 37,0% vs. 40,0% случаев, и ампутация нижней конечности — 7,0% vs. 13,0% vs. 29,0% случаев, соответственно. Операцию реваскуляризации миокарда выполняли в 2 раза чаще у больных 4 стд., чем у больных 2 стд. ОААНК: 29,0% и 16,0%, соответственно. По поводу декомпенсации ХСН были госпитализированы больные 3 и 4 стд. ОААНК — 5,0% и 6,0%, соответственно.

Методы обследования включали: клинические, лабораторные — общий анализ крови и мочи, биохимические параметры крови, в т.ч. липидный профиль крови, АДФ-агрегация тромбоцитов; функциональные — тест 6-минутной ходьбы (т6мх) с измерением пройденной дистанции в метрах, электрокардиография

Таблица 1

Частота различных ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ОААНК

Показатель	Частота ФР в гр. больных по стадиям ОААНК (%)			p
	больные 2 std.	больные 3 std.	больные 4 std.	
количество больных (%)	51,0	26,0	23,0	-
АГ	90,0	74,0	88,0	н.д.
ИБС	81,0	84,0	88,0	н.д.
ИМ в анамнезе	32,0*	37,0	64,0*	0,04
МС	78,0	63,0	63,0	н.д.
курение	81,0	89,0	75,0	н.д.
ГХС (ОХС > 4,5 ммоль/л)	94,0	84,0	88,0	н.д.
СД-2	7,0*	10,0	25,0*	0,03
отягощенная наследственность по ИБС	52,0*	63,0	88,0*	0,04

Примечание: н.д. – недостоверно; * – гр. сравнения, ОХС – общий холестерин.

(ЭКГ), реовазография (РВГ); ультразвуковые (УЗ) УЗ доплерография сосудов нижних конечностей, эхокардиография (ЭхоКГ); рентгенологические: рентгеноконтрастная аортоартериография нижних конечностей и др. методы для подтверждения ОААНК, ИБС, АГ и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП).

ОААНК диагностировали путем определения дистанции безболевого ходьбы и рентгеноконтрастной ангиографии. Лабораторные исследования крови проводили с помощью фотометра HUMALYZER 3000 (HUMAN GmbH) с реактивами фирм HUMAN, BioSystems S.A. (Barcelona, Spain) – измерение вчСРБ, Ольвекс Диагностикум (Россия) – липидный спектр. Измерение АДФ-агрегации тромбоцитов из образцов цельной крови производилось на агрегометре CHRONO-LOG (модель 590) с лиофилизированным препаратом аденозин-дифосфата (АДФ) – 2,5 мг – 10 мкмоль. УЗ исследование сосудов и ЭхоКГ выполняли с помощью УЗ системы LOGIQ 500, GE Medical Systems, Cmb & Co, KG (Германия). Рентгеноконтрастная ангиография сосудов нижних конечностей осуществлялась с помощью рентгенангиографической установки OMEGA KS 60 (США). Для диагностики АГ использовали национальные рекомендации ВНОК 2010.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы BIOSTAT (2006), Statistica 6.0. Практические расчеты и теоретическая интерпретация результатов осуществлялись по руководству «Медико-биологическая статистика» (Стентон Гланц, 1999). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – среднеквадратичное отклонение. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона или коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено у большинства больных ОААНК одновременное поражение атеросклерозом артериальных сосудов различных бассейнов.

Наряду с поражением артерий нижних конечностей в процесс были вовлечены КА и/или СА (75,0%). У больных ОААНК выявлена прямая корреляция длительности заболевания, тяжести течения и выхода на инвалидность. При сравнении тяжести течения ОААНК и длительности заболевания <5 лет и >5 лет оказалось: <5 лет – в 1,5 раза чаще клиника соответствует 2 std. и в 2 раза реже 3 std. заболевания – 32,0% vs. 20,0% и 6,0% vs. 13,0%, соответственно ($p < 0,05$). Выход на инвалидность был в 2 раза выше среди лиц с 4 std. болезни, чем с 3 и 2 std. ОААНК: 58,0% vs. 26,0% vs. 25,0%, соответственно ($p < 0,05$).

При изучении ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ОААНК (таблица 1) установлена высокая частота: ГХС – 88,0%–94,0%, АГ – 74,0%–90,0%, курения – 75,0%–89,0%, отягощенной наследственности по ранней ИБС – 52,0%–58,0%. Среди дополнительных ФР ОААНК часто встречались гиперфибриногенемия (81,0%), частота сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд./мин (73,0%), с одинаковой частотой АО и МС (73,0%), увеличение ПАД (73,0%), ИзМТ (67,0%), НФА (77,0%), повышенный уровень вчСРБ (53,0%). Ежедневно принимали алкоголь 51,0% больных ОААНК, в среднем по 3 дринка в нед. (1 дринок = 70 г крепкого алкогольного напитка = 200 мл вина = 500 мл пива). У больных ОААНК при 4 std. достоверно чаще в анамнезе отмечались ИМ, СД-2 и отягощенная наследственность по ранней ИБС, чем у больных при 2 и 3 std. (таблица 1).

У большинства больных при 4 std. ОААНК относительно больных 2 и 3 std. заболевания наблюдалось утяжеление течения АГ: 3 степень (ст.) АГ установлена в 85,0% vs. 52,0% vs. 57,0% за счет увеличения уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). По мере прогрессирования ОААНК (2, 3, 4 std.) возрастало АД: САД – $134 \pm 9,5$ vs. $143 \pm 8,5$ vs. $152 \pm 14,3$ мм рт.ст., соответственно ($p = 0,016$) и ДАД – $84 \pm 4,7$ vs. $87 \pm 8,5$ vs. $91 \pm 7,4$ мм рт.ст., соответственно ($p = 0,027$). Отмечена корреляция клинических проявлений некоторых ФР неблагоприятного

Таблица 2

Частота ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза
у больных в зависимости от стадии ОААНК

Показатель		Частота ФР в зависимости от стадии ОААНК (%; M±n)			p
		2	3	4	
АГ	1 ст.	12,0	7,0	-	-
	2 ст.	33,0*	41,0	15,0*	0,04
	3 ст.	52,0*	57,0 %	85,0*	0,04
Стенокардия напряжения	ФК I	26,0	25,0	-	-
	ФК II	57,0	56,0	55,0	-
	ФК II	17,0*	19,0	45,0*	0,03
ХСН	ФК I	26,0	20,0	-	-
	ФК II	59,0	53,0	50,0	-
	ФК III	15,0*	27,0	50,0*	0,03
ФП		6,0*	8,0	25,0*	0,03
ПИСК		32,0*	37,0	64,0*	0,04
ДЛП		42,0*	60,0	81,0*	0,04
Гипоальфахолестеринемия		40,0*	51,0	79,0*	0,03
Уровень гликемии (ммоль/л)		5,1±0,4*	5,5±0,8	5,9±0,7*	0,04
Фибриноген крови (мг/дл)		460±62,9*	478±62,3	521±85,9*	0,03
АДФ-агрегация тромбоцитов (амплитуда в Ом)		7±4,1*	10±4,6	12±4,2*	0,04
вЧСРБ (мг/л)		1,8±1,3	5,4±1,6	7,8±2,3	0,04

Примечание: * – гр. сравнения, ПИСК – постинфарктный кардиосклероз.

сердечно-сосудистого прогноза с тяжестью течения ОААНК (таблица 2). Утяжеление стадии ОААНК у больных сопровождалось увеличением частоты и выраженности гипоальфахолестеринемии, ДЛП, гипергликемии, фибриногена крови, АДФ-агрегации тромбоцитов и вЧСРБ.

У большинства больных ОААНК диагностирована ИБС (82,0 %). Утяжеление течения ОААНК сопровождалось прогрессированием стенокардии (таблица 2). Отмечена прямая корреляция тяжести течения ОААНК с ЧСС >70 уд./мин. ЧСС >70 уд/мин наблюдалась при 2 стд. – 68,0%, при 3 стд. – 88,0%, при 4 стд. – 91,0% случаев (p<0,05), при этом средний уровень ЧСС составлял 72±5,4 vs. 77±7,3 vs. 82±10,5, соответственно (p=0,04). На более частое поражение проводящей системы сердца при 4 стд. ОААНК указывало значительное увеличение частоты нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий (ФП) относительно больных с 3 и 2 стд. – 25,0% vs. 6,0% vs. 8,0%, соответственно (p=0,03). Прогрессирующее течение АГ и ИБС в зависимости от стд. ОААНК сопровождалось повышением частоты выявления гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – 41,0% vs. 56,0% vs. 78,0% (p<0,05) и тенденцией к утяжелению течения ХСН. Определенное влияние на полученные результаты – снижение ФК стенокардии и ХСН, могло оказывать уменьшение дистанции безболевой ходьбы у больных по мере утяжеления ОААНК.

Клинические проявления ДЭП наблюдались у 75,0% больных ОААНК. Выявлена тенденция к повышению частоты ДЭП у больных по мере прогрессирования ОААНК от 2 до 3 и 4 стд. – 70,0%

vs. 79,0% vs. 90,0%, соответственно. Больные тяжелыми стадиями ОААНК (4 и 3) чаще, чем больные 2 стд. жаловались на головные боли – 54,0% vs. 50,0% vs. 34,0% (p<0,05), шум в ушах – 75,0% vs. 62,0% vs. 38,0% (p<0,05) и эпизоды головокружения – 50,0% vs. 42,0% vs. 25,0% (p<0,05).

Анализ курения среди больных ОААНК показал, что по мере утяжеления заболевания увеличиваются длительность – 25±8,0 vs. 32±13,5 vs. 38±11,6 лет, соответственно (p=0,03) и интенсивность курения, т.е. индекс курящего (ИК) – 26±10,4 vs. 32±12,0 vs. 45±8,2, соответственно (p=0,04), что отрицательно влияет на сосудистую функцию эндотелия, и тем самым снижает эффективность лечебных мероприятий. Обнаружена прямая слабоположительная корреляция между ИК и уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов (r=0,34, p=0,03), ИК и уровнем САД (r=0,32, p=0,03).

У большинства больных ОААНК (73,0%) выявлены основные компоненты МС: АГ (86,0%), АО (73,0%), ДЛП (56,0%), нарушения углеводного обмена (30,0%). Установлены определенные корреляционные связи между ОТ и уровнем глюкозы крови (r=0,32, p=0,03), а также индексом МТ (ИМТ) и уровнем гликемии у больных ОААНК (r=0,34, p=0,02). Нарушения углеводного обмена проявлялись чаще гипергликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (71,0%), реже – СД-2 (29,0%). У больных ОААНК утяжеление заболевания сопровождалось повышением среднего уровня гликемии, заболеваемости СД-2, ухудшением липидных показателей крови: увеличение частоты ДЛП и гипоальфахолестеринемии (таблица 2).

В период госпитализации больные ОААНК получали лекарственную терапию: антикоагулянты (гепарин, варфарин), вазоактивные препараты (пентоксифиллин, никотиновая кислота), антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел), двойную антитромбоцитарную терапию при стентировании артериальных сосудов (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) (15,0%), гиполипидемическую терапию (симвастатин, аторвастатин), антигипертензивную терапию (АГТ). Среди больных ОААНК, принимающих регулярно статины (38,0%), уровень ОХС был достоверно ниже, чем у лиц, не принимающих данную терапию — $4,3 \pm 0,7$ vs. $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,04$). АГТ получали 75,0% больных АГ, но достигали целевого уровня АД $<140/90$ мм рт.ст. < половины больных (40,0%). Данная терапия включала: бета-адреноблокаторы (57,0%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (53,0%), диуретики (26,0%), антагонисты кальция (17,0%), сартаны (9,0%). Комбинированную АГТ получала половина больных ОААНК, страдающих АГ. Большинство больных СД-2 получало сахароснижающие препараты per os (80,0%), реже — инсулинотерапию (20%); у всех больных достигнута компенсация СД-2.

Обсуждение

Установлена триада высокого риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ОААНК: прогрессирующее течение АГ, ИБС и ОААНК. Для больных 2 стд. ОААНК ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза являются: АГ 3 ст., курение, СД-2 и ГХС. У больных тяжелыми стадиями ОААНК (3 и 4) к ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза относятся: АГ 3 ст., высокая интенсивность курения, тяжелое течение ИБС — стенокардия ФК III, ХСН с ФК III), ФП, СД-2, ДЛП, повышенная АДФ-агрегация тромбоцитов и высокий уровень вчСРБ.

Литература

1. Arakelyan VS, Demidova OA, Sergeev SY. Modern strategy of treatment of patients with a chronic ischemia of the bottom extremities: TRANS-ATLANTIC INTER-SOCIETY CONSENSUS. *Angiology and Vascular Surgery* 2008; 15 (3): 127-32. Russian (Аракелян В.С., Демидова О.А., Сергеев С.Ю. Современная стратегия лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: Трансатлантический Международный Консенсус (Обзор литературы). *Ангиология и сосудистая хирургия* 2008; 15 (3): 127-32).
2. Savelyev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. Pathogenesis and conservative treatment of heavy stages of an obliterating atherosclerosis of arteries of the bottom extremities. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» 2010; pp.21-6. Russian (Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2010; 21-6).
3. Management on an atherosclerosis and coronary heart disease/ Edited by Acad. E.I. Shazov, a member-correspondent of the Russian Academy of Medical Science of V.V.Kuharchuk, prof. S.A.Bojtsov. Moscow: Media Medika 2007; 214-48. Russian (Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца/ Под ред. Акад. Е.И. Чазова, члена-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика 2007; 214-48).
4. Peripheral arterial disease / Edited by Emile R. Mohler III, Michael R. Jaff. American College of Physicians, Philadelphia 2008; 224 p. Russian (Заболевания периферических артерий. / под ред. Эмиля Р. Молера III, Майкла Р. Джаффа; пер. с англ. под ред. М.В. Писарева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 224 с).
5. Drozdov SA. Clinic, diagnostics and methods of treatment of a peripheral atherosclerosis. The difficult patient 2005; 10-11: 54-8. Russian (Дроздов С.А. Клиника, диагностика и методы лечения периферического атеросклероза. *Труд пациента* 2005; 10-11: 54-8).
6. Freund K.M. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years follow-up *Ann Epidemiol* 1993; 3: 417-24.
7. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg* 2000; 31 (1 pt 2): S1-296.

Лечебно-профилактические мероприятия у больных ОААНК должны быть непрерывными и комплексными и содержать следующие компоненты: коррекцию ФР — отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональную фармакотерапию, нефармакологические методы — лечебную физкультуру, рациональное питание, плазмаферез, гипербарическую оксигенацию, экстракорпоральные методы, физиотерапию, санаторно-курортное лечение, при неэффективности консервативной терапии и развитии осложнений — хирургическое лечение. Для больных ОААНК характерна значительная частота сердечных (30,0%) и сосудистых осложнений (28,0%) в отдаленном периоде наблюдения. В связи с тем, что выявлена прямая корреляция тяжести течения ОААНК и частоты сердечных — НС, ИМ, и сосудистых осложнений — тромбоз артерий нижней конечности, в отдаленные сроки наблюдения, необходимо своевременное выявление и лечение клинических проявлений прогрессирования ОААНК. Стандартная программа медикаментозного лечения [2] больных ОААНК включает: дезагреганты — АСК, клопидогрел, тиклопидин; вазоактивные препараты — пентоксифиллин, дипиридамол, никотиновая кислота; гиполипидемическую терапию — статины, фибраты, антиокислители (поливитамин), метаболические препараты — актовегин, солкосерил, сулодексид, при тяжелых стадиях заболевания — простагландины (алпростадил).

Заключение

Высокая распространенность мультифокального атеросклероза (~75,0 %), АГ, ИБС, ДЭП и МС у больных ОААНК требует раннего выявления и максимальной коррекции модифицируемых ФР: повышенного АД, ИзМТ, ГХС, гипергликемии, гиперкоагуляции крови, отказ от вредных привычек и повышение ФА, с целью предупреждения прогрессирования заболевания и развития ССО.

Оценка риска повышенного артериального давления и отношение врачей к профилактике гипертензии

Манойлов А. Е.

ГБОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Челябинск, Россия

Цель. Исследование представлений врачей о риске повышенного артериального давления (АД) и отношения врачей к профилактике артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. 118 терапевтов трех областей Российской Федерации. С помощью одномоментного анонимного анкетирования проведен анализ представлений врачей о риске повышенного АД и отношения клиницистов к профилактике осложнений АГ. Средний возраст специалистов, участвующих в исследовании, $46,53 \pm 11,64$ лет (мужчин – 13, женщин – 105). Ответы респондентов сравнивались с информацией практических клинических рекомендаций (КР) по АГ.

Результаты. Более чем у половины врачей выявлена система устаревших профессиональных взглядов на прогнозирование и профилактику осложнений АГ. Прогнозирование риска и профилактика АГ основаны у данного контингента врачей на традиционной модели заболевания: специалисты не воспринимают повышение АД в каче-

стве фактора риска (ФР), прогнозируют вероятность развития осложнений АГ на основании субъективных жалоб больных, скептически относятся к предупреждению развития поражений органов-мишеней, ограничивают профилактические мероприятия предупреждением гипертонических кризов.

Заключение. Выявленное у врачей отношение к ведению больных АГ может служить барьером на пути профилактики АГ. Необходимо активное обучение данной категории клиницистов для устранения у них неправильных установок и усиления приверженности к превентивным стратегиям.

Ключевые слова: прогноз заболевания, отношение, профилактика артериальной гипертензии, врачебные барьеры, клинические практические рекомендации.

Поступила 22/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 63-67

Physicians' assessment of the high blood pressure risk and their attitude towards the prevention of arterial hypertension

Manoylov A. E.

Ural State Medical Academy of Post-diploma Education. Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the physicians' knowledge of the high blood pressure (BP) risk and to assess their attitude towards the prevention of arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 118 internal disease specialists from three Russian regions participated in an anonymous questionnaire survey on the knowledge of high BP risk and the attitude towards the prevention of AH and its complications. The mean age of participants (13 men and 105 women) was $46,53 \pm 11,64$ years. The respondents' answers were compared to the information in the current clinical AH guidelines.

Results. More than one-half of the respondents demonstrated inadequate professional knowledge on prediction and prevention of AH complications. These physicians use the "traditional" disease model and

do not consider elevated BP as a risk factor; predict the risk of AH complications using subjective complaints of their patients; do not realise the importance of the target organ damage (TOD) prevention; and limit their preventive strategy only to the prevention of hypertensive crises.

Conclusion. The demonstrated attitude towards AH management could be a serious barrier for effective AH prevention. This group of physicians needs extensive education and training, in order to modify their attitude and to increase their commitment to preventive strategies.

Key words: disease prognosis, attitude, prevention of arterial hypertension, medical barriers, clinical guidelines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 63-67

В настоящий момент клиническая эпидемиология, доказательная медицина и созданные на их основе практические клинические рекомендации (КР) стали научной базой кардиологии, в особенности превентивной кардиологии [1,2]. Начиная с 60-х годов XX века, благодаря накопленным клиническим, эпидемиологическим данным врачебное сообщество постепенно корректирует многие неправильные представления об артериальной гипертензии (АГ). В частности, убежденность

в преимущественно доброкачественном течении заболевания, существовании возрастных уровней артериального давления (АД); игнорирование повышения систолического АД (САД); отсутствие осознания риска бессимптомного повышения АД [3]. Восприятие риска АГ и профилактика осложнений заболевания тесно связаны. Адекватный контроль модифицируемых факторов риска (ФР), эффективное использование профилактической терапии наталкиваются на множество препятствий

©Манойлов А.Е., 2012

e-mail: a.e.manoylov@mail.ru

тел. 8 (351) 749-96-08

[Манойлов А.Е. – заведующий кафедрой скорой, неотложной медицинской помощи и медицины катастроф].

со стороны медицинских работников [4-7]. Без выяснения и понимания барьеров невозможно проведение эффективных мероприятий по предупреждению осложнений АГ. В Национальных КР по АГ одновременно с предоставлением новой информации изначально ставилась задача искоренения несовместимых с современными взглядами врачебных установок [8]. После распространения Национальных КР по АГ был обнаружен целый ряд барьеров, препятствующих внедрению новых лечебно-профилактических стратегий. В частности, выявлены недостаточное знание клиницистами основных положений КР, убежденность медицинских работников в существовании возрастных норм АД, неудовлетворительная структура назначаемых препаратов, клиническая инерция [9-15]. Изменение практики — процесс долговременный, включающий информирование, изменение отношения и профессионального поведения. По различным данным, полное внедрение КР займет в современных условиях от 3 до 10 лет. Без активных учебных интервенций диссеминация результатов рандомизированных испытаний до момента внедрения их в медицинскую практику пройдет в среднем 17 лет [6]. Выявление и понимание врачебных позиций имеет огромное значение. Медицинские работники преимущественно обучены лечить болезни [1, 7]. Многоплановые превентивные мероприятия вызывают у клиницистов скепсис или формальное отношение к модификации долговременных ФР. В связи с этим представляет интерес определение врачебных представлений о прогнозировании риска повышенного АД и профилактике АГ.

Материал и методы

Использовался опросный метод в форме стандартизованного анонимного анкетирования медицинских работников. Анкеты представляли собой специально разработанные самозаполняемые бланки. Для апробации анкетного опроса и расчета минимального объема выборки проведено предварительное тестирование. Количество респондентов определялось по формуле для расчета случайной выборки. Для выяснения отношения врачей к различным аспектам профилактики осложнений больных АГ в анкету включены 4 закрытых вопроса (таблица 1). Каждый из врачей должен был выбрать один из трех ответов: да; нет; затрудняюсь ответить. Анкеты распространялись среди врачей городских поликлиник трех областей Российской Федерации (РФ) в период апрель — июнь 2009 г. Было роздано 150 анкет, из которых вернулись 143. К исследованию принято 118 анкет. Средний возраст участковых врачей, участвующих в анкетировании, составил 46,53 года: $n = 118$; $Me = 48$; $Min = 23$; $Max = 77$; $SD = 11,64$; 25th % — 39; 75th % — 54. Средний стаж работы по специальности — 27,77 года: $n = 118$; $Me = 22$; $Min = 1$; $Max = 49$; $SD = 11,94$; 25th % — 13; 75th % — 30. Мужчин — 13 (11,07 %), женщин — 105 (88,93 %). Для сравнения групп врачей были использованы угловое преобразование Фишера и точный двусторонний критерий

Фишера. Полученные значения «р» не округлялись и записывались до третьего знака после запятой. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для сравнения долей проводилась проверка статистической гипотезы о равенстве относительных частот внутри одной группы. Для описания относительной частоты бинарного признака расчет доверительного интервала (95 % ДИ) осуществлялся по методу Клоппер-Пирсона. Вычисления выполнены при помощи статистической программы «STATISTIKA 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2001, USA.

Результаты

Врачам было предложено высказать точку зрения по первому вопросу “Увеличивает ли вероятность развития инсульта (МИ) асимптомное (рабочее) АД у лиц с гипертонической болезнью (ГБ) низкого риска”. Выяснилось, что 52,54% врачей положительно ответили на данный вопрос, 36,44% — отрицательно, 11,02% затруднились с ответом. Мнения врачей по второму вопросу “Риск МИ у пациента с ГБ больше, если он периодически предъявляет церебральные жалобы: головные боли, головокружение, шум в голове, в сравнении с больными с асимптомным течением ГБ?” также разделились. Более половины респондентов (55,93%) согласились с таким заявлением, 41,53% выбрали ответ “Нет”, 2,54% затруднились с ответом. Результаты ответов на третий вопрос анкеты “Можно ли считать развитие поражений органов-мишеней (ПОМ) закономерным, независимым от антигипертензивной терапии (АГТ) процессом у большинства пациентов с ГБ?” следующие: согласились с данным утверждением 48,31% врачей, 48,31% придерживались отрицательной точки зрения, 3,38% затруднились с ответом. Приоритетные профилактические установки врачей оценивали по результатам ответов на четвертый вопрос “Можно ли считать, что предупреждение гипертонических кризов (ГК) является основным мероприятием в системе профилактики осложнений ГБ?”. Согласились с данным положением 83,05% врачей, отрицательно ответили 15,25%, затруднились с оценкой 1,70% респондентов. Значимых различий при сравнении ответов групп врачей из трех областей РФ, а также зависимости ответов от стажа и возраста специалистов не выявлено (количественные данные в тексте статьи не приведены).

Обсуждение

Обнаружены врачебные барьеры (установки), препятствующие назначению лекарственной терапии, направленной на улучшение прогноза АГ. В 1 вопросе врачам было предложено высказать мнение о прогнозе цифровых показателей АД (превышение показателей АД без дополнительных ФР, ПОМ, ассоциированных состояний). Более 1/3 врачей (36,44%) отрицает связь повышенного

Таблица 1

Оценка риска повышенного АД и отношение врачей к профилактике АГ

Вопросы	Варианты ответов (n=118)		
	Да, n (%) (95% ДИ)	Нет, n (%) (95% ДИ)	Затрудняюсь ответить, n (%) (95% ДИ)
1. Увеличивает ли вероятность развития МИ асимптомное (рабочее) АД у лиц с ГБ низкого риска?	62 (52,54) (43,15-61,81)	43 (36,44) (27,78-45,80)	13 (11,02) (6,00-18,10)
2. Риск МИ у пациента с ГБ больше, если он периодически предъявляет церебральные жалобы: головные боли, головокружение, шум в голове, в сравнении с больными с асимптомным течением болезни?	66 (55,93) (46,50-65,06)	49 (41,53) (32,53 -50,96)	3 (2,54) (0,53-7,25)
3. Можно ли считать развитие ПОМ закономерным, независимым от АГ процессом у большинства пациентов с ГБ?	57 (48,31) (39,01-57,69)	57 (48,31) (39,01-57,69)	4 (3,38) (0,93-8,45)
4. Можно ли считать, что предупреждение ГК является основным мероприятием в системе профилактики осложнений ГБ?	98 (83,05) (75,04-89,33)	18 (15,25) (9,30-23,03)	2 (1,70) (0,21-5,95)

Примечание: ДИ – достоверный интервал.

бессимптомного АД с увеличением риска развития МИ. Вероятно, эта группа клиницистов не воспринимает концепцию о высоком АД как ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и интерпретирует АГ как “доброкачественную эссенциальную гипертензию”. В результате эпидемиологических исследований стало ясно, что риск развития неблагоприятных событий у больного ГБ линейным образом зависит от величины АД. Чем выше АД, начиная со 115/75 мм рт.ст., тем больше риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО); справедливо и обратное утверждение: чем ниже уровень АД, тем меньше сердечно-сосудистый риск (ССР) [16]. Ответы врачей могут быть объяснены дефицитом знания критериев стратификации риска АГ.

В ходе исследования обнаружено (вопрос 2), что значительная часть терапевтов (55,93 %) считает профиль риска бессимптомной АГ более безопасным в сравнении с прогнозом заболевания у пациентов с субъективными мозговыми жалобами. “Церебральные жалобы” врачи априорно используют в качестве критериев оценки доклинического поражения мозга у больных АГ и, вероятно, субъективно, для стратификации интегративного риска АГ у отдельных больных. Врачам, которые не специализируются на профилактике ССЗ, трудно признать существование бессимптомного течения заболевания, например АГ, атеросклероза. Для многих врачей понятие “высокий риск” – эпидемиологическая абстракция в сравнении с клиническими признаками. Больной АГ будет наблюдаться и лечиться более интенсивно, если он жалуется на периодические головные боли и головокружение. Неврологический диагноз “дисциркуляторная энцефалопатия по гипертоническому типу” еще больше укрепит терапевта поликлиники в правомочности такой лечебной тактики. Другая причина широко распространенного мнения в прогностической ценности субъективных мозговых симптомов – ориентация обучения медицинских работников и клинической практики на диагностику и лечение

заболеваний. Вероятно, медицинские работники проводят аналогию АГ со стенокардией. Известно, что риск развития первого и, в особенности, повторного инфаркта миокарда (ИМ) зависит не только от ФР, но и от тяжести ангинозного синдрома. АГ в большинстве случаев протекает скрыто. Пациенты с длительным некомпенсированным заболеванием адаптируются к повышенным цифрам АД и чувствуют себя удовлетворительно. Непонимание риска, таящегося в бессимптомном повышении АД, может быть связано с отсутствием у врачей информированности о структуре причин головной боли, головокружения и их клиническом значении у пациентов с АГ [17]. Симптомы, обычно связываемые больными с повышенным АД, такие как головная боль, утомляемость, головокружение или шум в голове, обычно являются следствием сопутствующих АГ заболеваний [17]. Чаще всего – это головная боль напряжения. Вообще, >90% всех случаев цефалгий относится к мигрени и головной боли напряжения [18]. Абсолютное большинство пациентов с легкой (140-159/90-99 мм рт.ст.) и умеренной АГ (160-179/100-109 мм рт.ст.) жалоб на головные боли не предъявляют [18]. Эпизодическое системное головокружение распространенный – симптом различных заболеваний внутреннего уха [17].

До недавнего времени профилактические и лечебные мероприятия при АГ были основаны на представлениях об этиологии и патогенезе заболевания. Врачебное сообщество РФ придерживалось гипотезы о связи развития АГ с одной причиной. Основное внимание уделялось лечению обострений ГБ, ее приступов ГК. ПОМ рассматривалось как закономерный, естественный процесс у больных АГ. Прогрессирующее развитие заболевания легло в основу постадийного деления течения АГ (“качественных” классификаций) [19]. Хотя в многочисленных исследованиях показано, что длительная нормализация АД замедляет, останавливает прогрессирование ПОМ, почти половина опрошенных врачей (48,31%) в ответах на третий

вопрос отрицают такую возможность. Вероятно, эта категория клиницистов до сих пор по инерции оперирует “качественной” классификацией заболевания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1962г. С начала 1990-х годов произошел отказ кардиологических обществ от градаций АГ, основанных на выделении стадии, с переходом на классификации с выделением степени повышения АД и риска заболевания. “Количественный” (эпидемиологический) подход к классификациям был сформулирован в Рекомендациях ВОЗ, Международного общества гипертензии (МОАГ), поддержан в Докладах российских экспертов по АГ. Выявление и своевременная коррекция еще доклинических ПОМ — одно из важнейших направлений современной превентивной кардиологии [1, 2].

В ответах на четвертый вопрос обнаружен ограниченный подход врачей к профилактическим мероприятиям у больных АГ. 83,05 % врачей сводят цели ведения больных к предупреждению и эффективному лечению обострений заболевания — ГК. Терапевты не поддерживают концепцию осложнений АГ, связанных с хроническим воздействием некорригированного АД. Понятием “обострение гипертонической болезни” до сих пор оперируют большинство медицинских специалистов. Вероятно, врачи считают, что доминирующее значение в развитии осложнений АГ имеет периодически повторяющийся острый гемодинамический стресс (колебания АД, ГК), а не хронический гемодинамический стресс. Немало этому способствуют и устаревшие, но широко цитируемые сведения о большой распространенности (>30%) ГК при АГ [20]. Определенная часть клиницистов считают ГК закономерным проявлением длительно повышенного АД; врачи оперируют понятием “кризовое течение” АГ. Существует стойкая убежденность, что острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в преобладающем числе — осложнение им [21]. Утверждение о том, что триггером большинства инсультов являются ГК, некорректно. С хронически повышенным АД связано 54% всех МИ, причем ~50% из них развивается

у пациентов с АГ, другая половина — с предАГ [22]. В то же время распространенность ГК у больных АГ составляет 1-2%, цереброваскулярных осложнений ГК еще меньше: в 24% ГК развивается инфаркт мозга, в 4,5% — происходит кровоизлияние [23, 24], что несопоставимо с приводимой цифрой (54%) распространенности НМК у пациентов с АГ.

Заключение

Полученные результаты анкетирования, вероятно, итог врачебных привычек, инерции сложившейся практики, профессиональных традиций. Проведенный опрос выявил очевидные противоречия (следование устаревшим установкам) в подходах к ведению больных АГ. На основании результатов тестирования для изменения клинического поведения врачей поликлиник сотрудниками кафедр Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования запланированы и проводятся целенаправленные образовательные мероприятия. С целью модернизации существующей клинической практики подготовлены, изданы и распространены учебные и методические пособия. Разработана и внедряется карта качества контроля ФР у больных АГ в поликлиниках г. Челябинска.

Выводы

Выявленные у значительной части врачей устаревшие научные концепции АГ могут быть одной из важных причин, объясняющих профессиональную пассивность в проведении лечебных вмешательств у асимптомной категории больных.

Сложившиеся подходы к ведению больных АГ снижают эффективность профилактических мероприятий и препятствуют согласованному информированию о рисках, связанных с бессимптомным повышением АД.

Активное внедрение практических КР, основанных на доказательной медицине, в первичном звене здравоохранения будет способствовать проведению эффективных мероприятий по профилактике осложнений АГ.

Литература

- Oganov RG, Kalinina AM, Pozdnjakov JuM. Preventive Cardiology (Guide for Physicians). Moscow: Media 77 2007; 213 p. Russian (Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). Москва: Медиа 77 2007; 213 с).
- National clinical guidelines. Collection (ed. by Oganov R.G.). 3rd ed. Moscow: Silicija-Poligraf 2010; 592 p. Russian (Национальные клинические рекомендации. Сборник (под ред. Р.Г. Оганова). 3-е изд. Москва: Силиция-Полиграф 2010; 592 с).
- Kannel WB. Clinical misconception dispelled by epidemiological research. Circulation 1995; 92: 3350-60.
- Cabana MD, Rand CS, Rowe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282 (15): 1458-65.
- Hyman DJ, Palvik VN. Poor hypertension control: let's stop blaming the patients. Cleve Clin J Med 2002; 69 (100): 793-9.
- Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, et al. Improving blood pressure control through provider education, provider alert and patient education. A cluster randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145 (3): 165-75.
- Wexler R, Elton T, Taylor CA, et al. Physician reported perception in treatment of high blood pressure does not correspond to practice. BMC Fam Pract 2009; 10 (23).
- The Scientific Society experts' first report on the Study of Arterial Hypertension, All-Russian Society of Cardiology and the Interagency Council on cardiovascular disease (RAH I). Clin Pharmacol and Ther 2000; 9: 5-30. Russian (Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского общества

- кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I). Клин фармакол и тер 2000; 9: 5-30).
9. Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIPH – REGularnoye Letcheniye I ProPHylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. Cardiology 2007; 5: 58-66. Russian (Оганов Р.Г., Поросова 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 I. Кардиология 2007; 5: 58-66).
10. Kobalava ZhD, Kotovskaia JuV, Starostina EG, et al. Problems of a physician-patient interaction and control of arterial hypertension in Russia. Main results of scientific-practical program ARGUS-2. Kardiologiya 2007; 47(3): 38-47. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология 2007; 3: 38-47).
11. Kobalava ZhD, Starostina EG, Kotovskaia YuV, et al. Compliance of patients to antihypertensive therapy and obstacles to its improvement. Results of Russian program ARGUS-2. Therapeutic Archives 2008; 3: 76-82. Russian (Кобалава Ж.Д., Старостина Е.Г., Котовская Ю.В. и др. Приверженность пациентов антигипертензивной терапии и препятствия к ее улучшению. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Тер архив 2008; 3: 76-82).
12. Kobalava ZhD, Sklizkova LA, Kotovskaia Y, et al. The concepts of hypertension in the elderly, and real clinical practice in Russia (Results of Russian scientific-practical program ARGUS Phase I). Cardiology 2001; 11: 31-5. Russian (Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001; 11: 31-5).
13. Lunina EJu, Petruhina IS, Rad'kov OV. Management of arterial hypertension in the town of Tver at the level of primary health care. Disease Prevention and Health Promotion 2005; 5: 34-40. Russian (Лунина Е.Ю., Петрухина И.С., Радьков О.В. Состояние проблемы лечения артериальной гипертензии на уровне первичного звена здравоохранения в Твери. Проф забол укреп здор 2005; 5: 34-40).
14. Posnenkova OM, Gridnev VI., Kiselev AR, et al. Clinical audit of medical care quality by computer informational analytical system in patients with hypertension followed in Saratov polyclinic. Saratov J Medical Scientific Res 2009; 5(4): 548-54. Russian (Посненкова О.М., Гриднев В.И., Киселев А.Р. и др. Клинический аудит качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией в поликлинике города Саратова с использованием компьютерной информационно-аналитической системы. Саратовский науч мед ж 2009;5(4): 548-54).
15. Minakov JeV, Hohlov RA, Furmenko GI, Ahmedzhanov NM. Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases. Rational Pharmacother. Card. 2009; 2: 39-48. Russian (Минаков Э.В., Хохлов Р.А., Фурменко Г.И., Ахмеджанов Н.М. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. РФК 2009; 2: 39-48).
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analyses of individual for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349): 1903-13.
17. Parfenov VA. Diagnosis and treatment of headache in patients with arterial hypertension. Russian medical journal 2003; 11(2): 80-3. Russian (Парфенов В.А. Диагноз и лечение головной боли у пациентов с артериальной гипертензией. РМЖ 2003; 11(2): 80-3).
18. The International Classification of headache disorders. 2nd ed. (Full Russian version). The International Headache Society 2003. www.i-h-s.ru.
19. Gogin EE. The doctrine of the Hypertension in the works of local clinicians. Vrach 2005; 8: 3-9. Russian (Гогин Е.Е. Учение о гипертензии в трудах отечественных клиницистов. Врач 2005; 8: 3-9).
20. Ratner NA. Arterial hypertension. Moscow: Medicine 1974; 79 p. Russian (Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. Москва: Медицина 1974; 79 с).
21. Shirokov EA, Simonenko BV. Modern ideas about the role of hemodynamic crises in the etiology and pathogenesis of stroke. Clinical medicine 2001; 8: 4-7. Russian (Широков Е.А., Симоненко Б.В. Современные представления о роли гемодинамических кризов в этиологии и патогенезе инсульта. Клин мед 2001; 8: 4-7).
22. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood – pressure – related disease, 2001. Lancet 2008; 371(9623): 1513-8.
23. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises. Challenges and management. Chest 2007; 131: 1949-62.
24. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M and Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996; 27: 144-7.

Патогенетическая терапия сердечной недостаточности: бета-адреноблокаторы

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.*

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

В статье рассматриваются ключевые аспекты патогенеза сердечной недостаточности (СН), обосновывающие необходимость применения β -адреноблокаторов (β -АБ). Приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность и утверждающие необходимость применения этого класса средств у больных с СН. Уделяется внимание особенностям дозирования β -АБ и их применения в различных ситуациях.

Ключевые слова: симпатoadренальная система, функциональный класс, титрация дозы.

Поступила 20/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 68-70

Pathogenetic therapy of heart failure: beta-adrenoblockers

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.*

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

The paper discusses key aspects of the chronic heart failure (CHF) pathogenesis, which justify the use of β -adrenoblockers (β -AB) in the treatment of CHF. The authors present the clinical and experimental evidence confirming the effectiveness of these agents in CHF patients. Dose titration and the use of β -AB in various clinical groups are also discussed.

Key words: sympatho-adrenal system, functional class, dose titration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 68-70

По данному в авторитетном руководстве Braunwald's определению, сердечная недостаточность (СН) — это прогрессирующее расстройство, возникающее после некоторого «индексного» события с разовым или повторяющимся повреждением сократительного миокарда и потерей механической силы для осуществления кровообращения. Таким событием может быть однократное повреждение — инфаркт миокарда (ИМ), постоянная перегрузка — артериальная гипертензия (АГ) или прогрессирующее повреждение — кардиомиопатия (КМП), миокардит. Вследствие действия этиологического фактора происходит нейрогуморальная перестройка, цель которой — сохранить гемодинамику на должном уровне. Наиболее важными участниками компенсации являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), система цитокинов и симпатoadренальная система (САС). Их работа на короткий срок способна восстановить кровообращение, однако она истощает миокард и вызывает вторичное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ). С течением времени асимптоматическая компенсированная СН трансформируется в с имптоматическую — декомпенсированную [1].

Активация симпатической нервной системы (СНС) и снижение тонуса парасимпатической — важнейший фактор компенсации СН. В норме барорецепторы «высокого давления» в каротидном синусе и дуге аорты, а также сердечно-легочные механорецепторы «низкого давления» тормозят симпатическую активность. Активируют ее периферические хеморецепторы, в частности, расположенные в скелетных мышцах. В покое у здоровых людей преобладает ваготония, вариабельность

сердечного ритма (ВСР) у них высокая. В случае необходимости ускорения кровообращения (при увеличении работы мышц) повышаются артериальное давление (АД) и частота сокращений сердца (ЧСС). Симпатическая стимуляция мышц периферических сосудов и секреции ренина почками в норме также минимальны. При развитии недостаточности насосной функции сердца, т.е. увеличении времени циркуляции крови — уменьшении минутного объема (МО), происходит смещение вегетативной регуляции в сторону СНС. Выделение норадреналина в плазму крови увеличивается, а его обратный захват уменьшается. Ткань сердца реагирует на циркулирующие медиаторы, в т.ч., благодаря активации β_1 -рецепторов. Увеличивается ЧСС и их сила. Активация α_1 -адренорецепторов также приводит к повышению скорости и силы сокращения миокарда, росту периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Параллельно происходит активация секреции ренина почками, реабсорбция натрия, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Все эти процессы способствуют росту потребности миокарда в кислороде, усугубляя повреждение. Гиперсимпатотония и гипернатриемия, а впоследствии — гипокалиемия, приводят к развитию нарушений ритма сердца [2].

Особой разновидностью является СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Ее основной причиной считается диастолическая дисфункция миокарда. Наполнение ЛЖ страдает при ухудшении его релаксации, которая зависит от трех факторов: систолической нагрузки, инактивации КМЦ, временной и пространственной одновременности распределения нагрузки

и инактивации КМЦ. Повышение нагрузки на ЛЖ изменяет работу протеинкиназы А — рецепторного механизма, который регулирует фосфорилирование тропонина I (Тр I). Это значит, что высокое конечно-систолическое давление в ЛЖ тормозит дефосфорилирование Тр I и релаксацию миокарда. К другим причинам диастолической дисфункции относятся нарушение гомеостаза кальция, разрастание соединительной ткани в миокарде, ишемия. В дальнейшем происходят сходные с систолической СН сдвиги в работе регуляторных систем, включая САС.

Патогенетическая терапия СН подразумевает блокаду нейрогуморальных влияний на систему кровообращения, возникающих в связи с ее адаптацией к сниженному МО сердца. В отличие от этиотропной терапии, которая сложна или невозможна (кардиохирургические вмешательства, трансплантация сердца и т.д.), патогенетическая доступна и эффективна. Среди возможных мишеней лекарственных препаратов необходимо обратить внимание на симпатическую активность как на одно из важнейших звеньев прогрессирования СН. Главным посредником негативного влияния СНС на сердце являются β_1 -рецепторы. Применение адреноблокаторов, не сразу широко распространившееся в практике, в итоге стало серьезным достижением фармакотерапии этого заболевания. Среди препаратов данного класса достоверное положительное влияние на продолжительность жизни больных и качество жизни (КЖ) показали неселективный α - β -АБ карведилол, селективный β_1 -АБ метопролол и высокоселективный β_1 -АБ бисопролол [3]. Мнение о возможном риске падения сократимости и проводимости миокарда при назначении β -АБ пересмотрено, и сегодня эти препараты являются обязательными для лечения СН [4, 5, 7].

С целью определения новых путей эффективности рассматриваемого класса препаратов изучен молекулярный механизм снижения β -АБ неблагоприятного действия норадреналина — GPCR-киназный (G-protein coupled receptor kinase — связанная с G-белком рецепторная киназа) путь надпочечников. В эксперименте показано, что блокада β -адренорецепторов бисопрололом уменьшает активность данного фермента, и это ведет к снижению концентрации норадреналина в плазме крови. Такой эффект, безусловно, важен для понимания благоприятного эффекта терапии на состояние больных с СН [11]. В эксперименте показана эффективность бисопролола в отсрочивании правожелудочковой недостаточности при легочной гипертензии (ЛГ) [15].

Проведено исследование влияния β -АБ на отношение фосфокреатин/АТФ КМЦ у пациентов с СН, получавших бисопролол или карведилол. Это соотношение тем выше, чем лучше функциональное состояние миокарда, поскольку отражает сохранность высокоэнергетических фосфатов в КМЦ. При помощи 31-фосфор-радиоактивной метки методом магнитно-резонансной спектроскопии авторами установлено, что увеличение исследуемого соотношения происходит параллельно клиническому улучшению: рост толерантности к физической нагрузке (ТФН), ФВ, уменьшение функционального класса (ФК) NYHA как на фоне приема карведилола, так и бисопролола [14].

Отмечена важность применения β -АБ уже у асимптоматических пациентов [10]. Хотя до сих пор крупномасштабных клинических исследований таких больных

не проводилось, назначение им бисопролола или другого β -АБ является патогенетически обоснованным. Ранняя блокада симпатического влияния на миокард предупреждает чрезмерно активный апоптоз КМЦ, их перегрузку, а значит, сможет затормозить ремоделирование миокарда.

В исследовании CIBIS ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) пожилых пациентов с СН показано увеличение ТФН, улучшение общего состояния и даже увеличение ФВ ЛЖ при приеме β -АБ в течение 12 нед. в сравнении с не принимавшими их (в эту группу входили пациенты, не принимавшие β -АБ ранее) [6].

Для пожилых пациентов отмечается особенностью дозирования β -АБ в зависимости от основного ритма сердца. Синусовый узел у них сильнее блокируется этими препаратами, а потому при мерцательной аритмии возможно назначение более высоких доз. Больным СН проводилась титрация дозы бисопролола до достижения клинически выраженного улучшения: по данным теста 6-минутной ходьбы, опросников, ФВ ЛЖ, общей оценки ФК. При мерцательной аритмии достоверно чаще удавалось достичь целевой дозы препарата, тогда как при синусовом ритме ее увеличение тормозила брадикардия [8].

О том, что начинать терапию нужно с минимальных доз и повышать их до тех пор, пока позволяет ЧСС, представлен и в обзоре [9]. Для бисопролола минимальная доза 1,25 мг, и даже если у пациента есть обструктивные заболевания бронхов, она считается безопасной. Эффективность лечения достигается вместе с урежением ЧСС, а потому адекватная медикаментозная брадикардия — основная цель терапии β -АБ. По данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD описана титрация доз β -АБ у пациентов, отмечая достоверное урежение ЧСС на каждой ступени (12,5/25/50/100%). При этом достигнутая доза зависела от исходной ЧСС, став наибольшей в группе с исходной ЧСС 84 уд./мин. Клиническая эффективность оказалась сопоставимой во всех группах. В анализе подчеркивается, что именно уровень ЧСС должен быть взят за основу при титрации доз β -АБ. Попытки сформулировать конкретные целевые дозировки нецелесообразны [16].

Выполнен мета-анализ 28 клинических исследований β -АБ при СН. Суммарно проанализированы 14829 пациентов, получавших терапию бисопрололом, карведилолом или метопрололом. Установлено, что для любой популяционной группы эффект препаратов был достоверно положительным и выражался, в первую очередь, в снижении риска внезапной сердечной смерти (ВСС). У мужчин эффективность терапии оказалась выше, чем у женщин [12].

Вопрос безопасности β -АБ при сахарном диабете (СД) обсуждается в исследовании 125 пациентов с СД 2 типа (СД-2) и систолической СН [13]. Пациенты были распределены в подгруппы терапии бисопролола и карведилола; средняя длительность лечения составила ~2 года. Оба препарата одинаково эффективно снизили концентрацию гликированного гемоглобина: финальное среднее значение для карведилола составило 7,3 ммоль/л, для бисопролола — 6,9 ммоль/л. Сделан вывод о том, что СД-2 не является противопоказанием для назначения β -АБ [13].

Другим камнем преткновения для β -АБ являются хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ). Они часто сопутствуют как СН, так и АГ, и являются основной причиной недостаточно широкого применения

β -АБ у пациентов, которым эти препараты показаны. Было проведено исследование бисопролола и карведилола при ХОБЛ и СН. В исследование вошли 63 пожилых пациента с сочетанием СН ФК II (NYHA) и ХОБЛ стадии 2 (GICOLD). Отмечено, что ухудшение функции внешнего дыхания имело место только в группе карведилола, где у одного пациента развилась одышка с сухими хрипами и где не было отмечено прироста объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). В группе бисопролола, напротив, произошло достоверное увеличение FEV1 с 1561 мл до 1698 мл. В целом, в группе бисопролола побочных эффектов (ПЭ) было отмечено меньше [17]. О подобной ситуации известно по данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD. При сравнении применения доз карведилола и бисопролола у 883 пациентов отмечено, что достижение целевой дозы препаратов было ограничено ПЭ в обоих случаях. Однако для карведилола это были проблемы с функцией внешнего дыхания, тогда как для бисопролола — брадикардия. У карведилола было больше и других, не зависящих от дозы, ПЭ [18].

Необходимость применения β -АБ при застойной СН сегодня не вызывает сомнений. Их эффективность базируется на том, что они блокируют ключевой механизм ее патогенеза и декомпенсации — нарушенную активацию САС. Повышенный уровень норадреналина действует на почки, активируя ренин и вызывая задержку натрия и жидкости, действует на периферические сосуды, повышая их тонус, действует на миокард, подстегивая его

сократимость, увеличивая ЧСС, повышая потребность в кислороде. Все это ведет к прогрессированию изменений в сердце, его ремоделированию, развитию нарушенного ритма и снижению ФВ ЛЖ. β -АБ различными механизмами, многие из которых до сих пор только исследуются, блокируют негативное влияние симпатической системы на кровообращение.

Практически во всех случаях, за исключением специфических, препаратами выбора должны быть высоко-селективные β_1 -АБ, в частности, бисопролол (Бисогамма®, ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко. КГ, Германия), для которого показано достоверное снижение смертности и улучшение КЖ больных с СН. Бисопролол (Бисогамма®) не ухудшает функцию внешнего дыхания при нетяжелой ХОБЛ, способствует компенсации СД-2, улучшает ФК СН и ТФН. Он входит в первую линию рекомендованных при СН лекарственных препаратов и должен назначаться таким больным, начиная с минимальной дозы 1,25 мг 1 раз в сут. В дальнейшем следует титровать дозу с учетом ЧСС и клинических признаков компенсации состояния пациентов до максимальной дозы 10 мг/сут. Необходимо учитывать АД пациентов, поскольку бисопролол является антигипертензивным средством. К другим состояниям, ограничивающим применение этого препарата, относятся тяжелая бронхиальная астма, тяжелая рефрактерная к лечению хроническая и острая СН, беременность и кормление грудью.

Литература

- Libby P, Bonow L, Zipes D, et al. Braunwald's Heart Disease. 8th ed / Elsevier. - 2008
- Floras JS. Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous system in Heart Failure. In Mann DL [ed]: Heart Failure: A companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier 2004.
- Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. Lange 2011.
- National Guidelines for Heart Failure. 3rd ed. Heart Failure 2010; 1(11). Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН (третий пересмотр). Серд недостат 2010; 1(11).
- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. AHA Scientific Statement: Decision Making in Advanced Heart Failure. Circulation 2012; 125: 1928-52.
- Dekleva M, D ngen HD, Goeblich G, et al. Beta-blockers therapy is associated with imroved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with HF - CIBIS-ELD substudy. Aging Clin Exp Res 2012; Nov 12 (PMID 23147869).
- Cowie MR. Recent developments in the management of heat failure. Practitioner 2012; 256(6): 25-9.
- Stankovic I, Nescovic AN, Putnikovic B, et al. Sinus rhythm versus atrial fibrillation in elderly patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2012; Jun 21 (PMID 22726401).
- Ong HT, Ong LM, Kow FP. Beta-blockers for heart failure: an evidence based review answering practical therapeutic questions. Med J Malaysia 2012; 67(1): 7-11.
- Sarraf M, Francis GS. Beta-blockers in stage B: a precursor of heart failure. Heart Fail Clin 2012; 8(4): 237-45.
- Rengo G, Lymperopoulous A, Zincarelli C, et al. Blockade of beta-adrenoreceptors restores the GRK2-mediated adrenal alpha-2-adrenoreceptor-catecholamine production axis in heart failure. Br J Pharmacol 2012; 166(8): 2430-40.
- He YM, Yang XJ, Zhao X, et al. Beta-blockers in heart failure: benefits of beta-blockers according to varying male proportions of study patients. Clin Cardiol 2012; 35(8): 505-11.
- Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta-blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. Cardiovasc Diabetol 2012; 14: 11-4.
- Spoladore R, Fragasso G, Perseghin G, et al. Beneficial effects of beta-blockers on left ventricular function and cellular energy reserve in patinets with heart failure. Fundam Clin Pharmacol 2012; Feb 9.
- de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. Circ Heart Fail 2012; 5: 97-105.
- Gelbrich G, Eldermann F, Inkrot S et al. Is target dose the treatment target? Int J Cardiol 2012; 155(1): 160-6.
- Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with CHF and COPD: a randomized trial. Respir Med 2011; 105: 44-9.
- Duengen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Gail 2011; 13(6): 670-80.

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца

Сулимов В. А., Мороз Е. В.*

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова и Университетской клинической больницы №1. Москва, Россия

В лечении ишемической болезни сердца (ИБС) лидирующее положение занимает коронарная ангиопластика. Имеется большая доказательная база необходимости проведения двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и аспирин) у таких больных перед операцией и в дальнейшем. Появление тромботических осложнений при использовании этих антиагрегантов обозначило проблему резистентности к ним. Распространенность резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) колеблется от 5% до 45%, к клопидогрелу от 20% до 45% в зависимости от применяемого метода и категории больных; резистентность к двойной антитромбоцитарной терапии колеблется в пределах 6-8%. В настоящее время «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов является оптическая агрегометрия. Для оценки резистентности к АСК в качестве индуктора агрегации используется арахидоновая кислота, вычисляется абсолютное значение агрегации. Для оценки резистентности к клопидогрелу исследуют АДФ-

индуцированную агрегацию тромбоцитов, показатель является относительным. На развитие резистентности к АСК влияют биологические, клинические и генетические факторы. Резистентность к клопидогрелу усугубляют такие факторы, как лекарства, гипергликемия, атеросклероз; значимым является полиморфизм гена CYP2C19*2. Выявление пациентов, резистентных к антитромбоцитарным препаратам, позволит вовремя скорректировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Возможными путями преодоления такой резистентности служит удвоение нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, применение новых антиагрегантных препаратов.

Ключевые слова: резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 28/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 71-77

Antiplatelet drug resistance in patients with coronary heart disease

Sulimov V. A., Moroz E. V.*

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, V. N. Vinogradov Faculty Clinic of Internal Medicine, University Clinical Hospital No. 1. Moscow, Russia

Coronary angioplasty is an important component of coronary heart disease (CHD) management. There is a substantial evidence of the need for dual antiaggregant therapy (clopidogrel and aspirin) in this clinical group, both before and after the intervention. The development of thrombotic complications during antiaggregant therapy suggests the antiplatelet drug resistance. The prevalence of this condition varies from 5% to 45% for aspirin, and from 20% to 45% for clopidogrel, depending on the assessment method and the specific clinical group. For dual antiplatelet therapy, the resistance prevalence is 6-8%. Presently, the gold standard method of the platelet functional activity assessment is optical aggregometry. To assess the resistance to aspirin, arachidonic acid is used as an aggregation inductor, with the calculation of absolute aggregation levels. To assess the resistance to clopidogrel, ADP is used as an aggregation inductor,

and the relative aggregation parameters are calculated. The development of aspirin resistance is influenced by biological, clinical, and genetic factors. The clopidogrel resistance is associated with certain medications, hyperglycemia, atherosclerosis, and CYP2C19*2 gene polymorphism. Identification of the patients resistant to antiplatelet drugs enables the clinicians to adjust the antiplatelet treatment reasonably early and to reduce the risk of cardiovascular events. The possible methods of overcoming antiplatelet drug resistance are to double the loading and maintenance doses of clopidogrel and to use new agents.

Key words: resistance, acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 71-77

Антиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является одним из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. Большое внимание уделяется механизмам резистентности к антитромбоцитарным препаратам (АТП), методам ее определения и способам преодоления.

Лидирующие позиции в лечении ИБС в настоящее время заняли инвазивные методы реваскуляризации миокарда. Все достижения чрескожного коронарного

вмешательства (ЧКВ) в лечении разных форм ИБС не были бы вовсе реализованы без так называемого «медикаментозного прикрытия» — антитромботического лечения, проводимого до и после вмешательства. В настоящее время используют сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелом. Угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является наиболее эффективным в профилактике тромбообразования. Это было доказано в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: moros@list.ru

Тел.: (499)248-78-88

[Сулимов В. А. — зав. кафедрой факультетской терапии, Мороз Е. В. (*контактное лицо) — врач-терапевт терапевтического отделения Университетской клинической больницы №1].

Events), в котором изучали влияние двойной антитромбоцитарной терапии (АТТ) клопидогрелом и АСК у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST). Больным назначали клопидогрел или плацебо в добавлении к аспирину на 3-12 мес. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. У больных, получавших клопидогрел, на 20% уменьшалась частота достижения первичной конечной точки — комбинации сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта (МИ) в течение 12 мес. — 9,3% в группе (гр.) клопидогрела по сравнению с 11,4% в гр. плацебо ($p=0,00009$) [1]. Результаты исследования CURE были учтены при пересмотре клинических рекомендаций по лечению ОКС $\downarrow$ ST 2002г, с этого времени двойная АТТ аспирином и клопидогрелом стала рассматриваться в качестве обязательного элемента лечения этих пациентов.

Несмотря на проводимую стандартную антиагрегантную терапию, часто возникают тромботические осложнения. Одной из причин этого состояния является резистентность к АТП. Существует корреляционная зависимость между резистентностью к антиагрегантам и клиническими исходами. Поэтому выявление гр. больных «потенциально высокого риска» представляется важным, т.к. позволяет своевременно скорректировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых событий (ССС).

В данной статье преимущественное внимание будет уделено комбинированной антиагрегантной терапии АСК + клопидогрел.

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 (TxA_2) — мощного индуктора агрегации тромбоцитов. ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50-100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Клопидогрел — тиенопиридиновое производное, необратимый ингибитор связывания АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов, быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 под влиянием фермента системы цитохрома P450 CYP3A4, с периодом полувыведения из плазмы равным 8 ч.

Польза совместного назначения АСК + клопидогрел неоднократно доказана в разных исследованиях. В исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) показано преимущество двойной АТТ аспирином 325 мг и клопидогрелом 75 мг после нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг при лечении больных, подвергнутых ЧКВ. Через 12 мес. частота тромботических осложнений у лиц, получавших двойную АТТ, была на 26,9% ниже по сравнению с монотерапией аспирином [2].

Понятие резистентности к АТП

Считается, что недостаточная эффективность АТТ (относительно высокая частота неблагоприятных событий, для предотвращения которых она осуществляется) обусловлена не только тяжестью основного процесса (атеросклероза) и исходными изменениями функции тромбоцитов, но и широкой вариабельностью чувствительности тромбоцитов к входящим в двойную комбинацию средства (АСК и клопидогрелу). У части пациентов, несмотря на прием этих средств, сохраняется высокая реактивность к стандартным индукторам, используемым

для лабораторной оценки степени ингибирования тромбоцитов каждым из компонентов двойной терапии — арахидоновой кислоты для аспирина, аденозиндифосфата (АДФ) — для клопидогрела [3].

Точного определения резистентности к АСК и клопидогрелу не существует. Приведем определение резистентности, содержащееся в документе «Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства», который подготовлен Рабочей группой по резистентности к АТП, созданной Секцией по сердечно-сосудистым вмешательствам Польского общества сердца [4]. Эти определения признаны и Рабочей группой по тромбозу Европейского кардиологического общества. Клиническая резистентность к АТП, принимаемым *per os*, имеет место, если у пациента в то время, когда он принимает АТП, происходит ССС. Лабораторная резистентность к АТП, принимаемым *per os*, имеет место, если реактивность тромбоцитов *in vivo* недостаточно заблокирована, несмотря на использование АТП. Возможные синонимы термина «резистентность» — «вариабельность ответа», «повышенная реактивность тромбоцитов».

В настоящее время данные о распространенности резистентности разноречивы, она колеблется для АСК от 5% до 45% (но чаще резистентность к АСК варьирует от 10% до 20%), для клопидогрела от 20% до 45% в зависимости от применяемого метода и категории больных. Установлено, что резистентность к АСК выявляется с одинаковой частотой у больных ИБС, независимо от клинической формы заболевания, а частота данного явления не изменяется с течением времени. Резистентность к двойной АТТ (АСК+клопидогрел) встречается в ~6% случаев [5].

Однако в настоящее время отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единого метода ее выявления, нет установленных пороговых величин, что затрудняет поиск путей преодоления этого состояния.

Для решения вопроса о значимости выявления резистентности к антиагрегантам в клинической практике предпринимались неоднократные попытки выяснения связи реакции тромбоцитов на АТП (в частности, клопидогрел) с возникновением неблагоприятных событий. Данные значительной части этих исследований были суммированы в мета-анализе [6]. Обобщены сведения 25 испытаний с участием 3688 пациентов. Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу оказалась 21%. Известны также результаты мета-анализа, в котором рассматривались проспективные исследования больных, лечившихся клопидогрелом, у которых была выполнена оценка функции тромбоцитов методом трансмиссионной агрегатометрии [7]. Включены 15 исследований, в которых участвовали 3960 пациентов, 25% из них считались резистентными к клопидогрелу. Относительный риск повторных ишемических событий у не реагирующих по сравнению с реагирующими был 3,5 ($p<0,0001$).

Эти данные указывают на важность понятия резистентности для правильной коррекции клинической ситуации, в связи с чем исследователи стремятся выделить наиболее точную и доступную в клинической практике методику определения функциональной активности тромбоцитов. В настоящее время таким «золотым стандартом» является оптическая агрегометрия, называемая также световой трансмиссионной агрегометрией (light transmission aggregometry-LTA) [8].

Для оценки чувствительности больных к препаратам АСК предлагается исследовать агрегацию тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5-1 мкмоль/л. Считается, что больной чувствителен к антитромбоцитарному действию АСК, если после введения ее средней терапевтической дозы интенсивность агрегации составляет <20%. До лечения интенсивность агрегации в пределах 30-70% [9].

Для оценки резистентности больных к клопидогрелу исследуют АДФ-индуцированную агрегацию, поскольку эти препараты блокируют тромбоцитарные рецепторы АДФ (P2Y₁₂). Конечная концентрация АДФ для оценки чувствительности больных к клопидогрелу варьирует в пределах 5-20 мкмоль/л, обычно 5 или 10 мкмоль/л. До назначения клопидогрела интенсивность агрегации составляет от 70% до 100%, а после введения средней терапевтической дозы она должна быть <70%. Для оценки ответа на лечение клопидогрелом рассчитывали степень уменьшения максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов больных под действием АДФ по отношению к исходному значению (%). При степени уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <10%, 10-29% и ≥30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелом, соответственно.

Обсуждая вопрос о резистентности больных к АТП, нужно иметь в виду, что недостаточная реакция на среднюю терапевтическую дозу не всегда означает состояние резистентности, т.к. существует большое количество факторов, оказывающих влияние на антитромбоцитарные эффекты препаратов. Поэтому целесообразно рассмотреть возможные причины развития резистентности к аспирину и клопидогрелу, а также факторы, способные ее изменять.

Факторы, влияющие на развитие аспирина-резистентности

Несмотря на то, что механизм действия аспирина, направленный на ацетилирование ЦОГ-1 и приводящий к подавлению синтеза ТхА₂, хорошо известен, механизм резистентности до сих пор точно не установлен. По всей вероятности ответом на этот вопрос может служить комбинация генетических, биологических и клинических факторов.

Рассматривая биологические факторы, следует указать на следующие механизмы: низкая приверженность лечению, низкая абсорбция АСК, одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (ибупрофен, индометацин), конкурирующих за ацетилирование ЦОГ-1.

Среди клинических факторов следует указать на курение, гиперхолестеринемию (ГХС), физическую нагрузку (ФН), стресс. Следует иметь в виду гипо- и ареактивность тромбоцитов, повышение концентрации фактора Виллебранда у больных с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД); изменение функциональной активности тромбоцитов с возрастом.

Наибольший интерес в настоящее время приобретает изучение различных генетических факторов, среди которых можно выделить полиморфизм ЦОГ-1 и гликопротеиновых (ГП) рецепторов IIb/IIIa [10]. Для IIIa субъединицы были выделены аллели P1A1/A2 и P1A2/A2, ассоциированные с усилением экспрессии ГП IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и увеличением афинности

к фибриногену, приводя, таким образом, к большему риску сердечно-сосудистых катастроф. При этом полиморфизм аллели PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы β) в большинстве исследований нашел клиническое проявление в виде повышения риска тромботических осложнений. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, аспиринорезистентности может иметь полиморфизм тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда. Кроме того, известно, что эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H₂ (ТхА₂) в обход ЦОГ-1, а также могут синтезировать свой собственный ТхА₂. На практике у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) необходимо учитывать наличие полиморфных вариантов T13254C GP VI и A-842G COX-1, модулирующих индивидуальный ответ на аспирин. Однако, несмотря на то, что функциональная активность тромбоцитов у пациентов, принимающих аспирин, может быть различной в зависимости от исследованных генотипов, нельзя назвать эти генетические варианты строгими факторами, определяющими развитие резистентности к аспирину.

Следует обратить внимание на связь развития резистентности к АСК и повышение уровня маркеров воспаления, к которым относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-10, CD40 фактор некроза опухоли (ФНО) фибриногена. Оказалось, что уровень ряда воспалительных маркеров был достоверно выше в гр. резистентных к аспирину больных. Такую закономерность можно объяснить тем, что высокий уровень маркеров отражает высокую активность моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, являющихся альтернативными нетромбоцитарными источниками ТХА₂ — основного индуктора агрегации. Уровень маркеров воспаления значительно выше при ОКС, чем при стабильной стенокардии (СтС). У резистентных к клопидогрелу больных уровень маркеров воспаления не отличался от чувствительных.

Факторы, влияющие на развитие резистентности к клопидогрелу

Клопидогрел является пролекарством, которое требует окисления ферментами цитохрома Р-450 (СYP) для образования активного метаболита. Патогенетическое определение резистентности к клопидогрелу можно сформулировать как неспособность препарата блокировать целевой рецептор P2Y₁₂ и эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Выявлены факторы, способные влиять на процессы метаболизма клопидогрела на всех его этапах.

На рисунке 1 представлен путь от кишечника, в который попадает клопидогрел, до окончательного этапа его действия — инактивации рецептора тромбоцитов к фибриногену.

На всасывание клопидогрела в кишечнике влияет Р-ГП, кодируемый геном ABCB1. На этом этапе на всасывание клопидогрела могут влиять следующие факторы: лекарства-индукторы — колхицин, инсулин, метатрексат, средовые и лекарственные ингибиторы — апельсиновый и грейпфрутовый сок, зеленый чай, хинидин, никардипин, амиодарон.

Затем большая часть (85%) всосавшегося клопидогрела превращается в неактивный метаболит. Меньшая его часть в печени под действием ферментов системы СYP трансформируется в активный метаболит.

Поскольку клопидогрел в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P4503A4, то на процесс метаболизма клопидогрела могут влиять препараты, ингибирующие этот цитохром. К таким препаратам относятся статины. Так, аторвастатин может ослаблять эффект клопидогрела [11]. Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. Однако существует и противоположная точка зрения на ингибирующее влияние статинов. Так, анализируя результаты исследований CREDO и PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence), обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелом [12].

Основным фактором, обуславливающим конечный эффект принятой дозы клопидогрела, является окисление пролекарства в активный метаболит ферментами системы CYP. Гены, кодирующие эти ферменты, полиморфны, причем, часто встречаются аллели, кодирующие образование ферментов со сниженной или отсутствующей функцией. В генах, кодирующих изоформы CYP, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов. Установлено, что генетические варианты рецептора P2Y₁₂ модулируют не только ответ на клопидогрел, но и на ингибитор нового поколения — кангрелор. В связи с этим нельзя с уверенностью говорить о том, что новые препараты полностью решат вопрос резистентности к антиагрегантам [13].

Исследования показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел, является CYP2C19 [14], т.к. часто встречаются варианты этого гена со сниженной или отсутствующей функцией; такой полиморфизм обозначается как CYP2C19*2. По результатам последних исследований необходимо отметить, что полиморфизм этого гена отвечает за ~12% всех случаев резистентности к клопидогрелу. Был выполнен мета-анализ исследований, в которых оценивалась ассоциация между снижающими функцию аллелями CYP2C19*2 и результатами наблюдения леченных клопидогрелом больных [15]. Результаты исследования показали, что носители этого аллеля имели >50% повышение риска нежелательных ССС и почти трехкратное повышение риска тромбоза стента во время лечения клопидогрелом. Генетическое тестирование позволило выявить до 30% пациентов от общего числа, которых клопидогрел недостаточно защищает от повторных ишемических событий.

С учетом наличия информации о неблагоприятном взаимодействии ингибиторов протонных помп (ИПП) и клопидогрела следует остановиться на этом вопросе. Сведения противоречивы: одни исследователи предполагают, что одновременный прием ИПП и клопидогрела повышает риск тромботических осложнений, другие не подтверждают эту информацию. Клопидогрел требует метаболического активирования цитохромом P450 2C19 (CYP2C19). ИПП, которые ингибируют CYP2C19, обычно применяются вместе с клопидогрелом для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений. Было выявлено, что ИПП наиболее сильно влияют на пациентов с исходно повышенным уровнем риска. Результаты последнего наиболее точного исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) [16] показали, что комбинированное применение клопидогрела и ИПП,

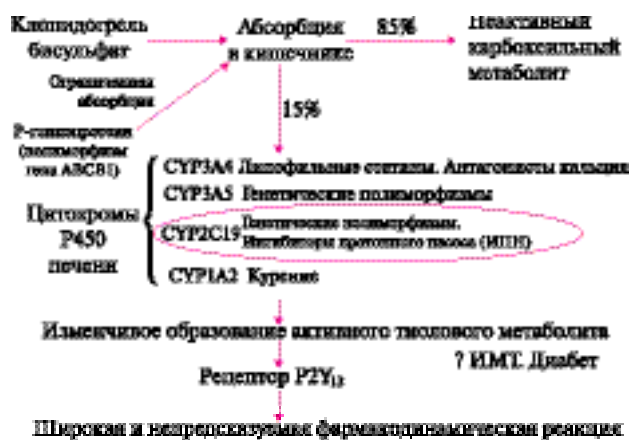


Рис. 1 Метаболизм клопидогрела.

в частности омепразола, не ухудшает результаты антиагрегантной терапии и снижает риск желудочно-кишечных кровотечений.

Показано, что пациенты с СД имеют достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу [17]. Кроме того, известно, что гипергликемия также снижает эффективность АТТ за счет реактивации свободных радикалов [18].

Интересным представляется исследование, проведенное на небольшом количестве больных (n=72) об ингибировании агрегации тромбоцитов клопидогрелом в зависимости от класса стенокардии. Всем пациентам выполняли ЧКВ, перед которым не менее чем за 3 ч назначали клопидогрел в дозе 450 мг и аспирин 325 мг. В дальнейшем проводили многофакторный анализ, по результатам которого более высокий класс стенокардии независимо связан с меньшим ингибированием агрегации тромбоцитов (p=0,018).

На основании изучения корреляции между наличием резистентности к антиагрегантным препаратам и клиническими особенностями можно сделать вывод, что пациенты с повышенным риском развития неблагоприятных ишемических событий: тромбоз стента, ИМ, ишемический МИ или смерть от сосудистой причины, имеют определенные особенности:

Сопутствующие заболевания: СД, хроническая почечная недостаточность (ХПН), гиперлипидемия (ГЛП);

Особенности ангиографической картины: 3-сосудистое поражение КА, поражение левой КА при левом типе кровоснабжения или мультифокальная цервикоперебра́льная атеросклеротическая болезнь.

В будущем у таких пациентов из группы повышенного риска необходимо рассматривать частоту генетического полиморфизма.

Резистентность к двойной АТТ аспирином + клопидогрелом

Учитывая необходимость применения двойной АТТ у пациентов после коронарной ангиопластики необходимо рассмотреть вопрос о резистентности не только отдельно к каждому препарату, а двойную резистентность.

Целью исследования итальянских ученых, проводивших испытание RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) [19], было определить частоту двойной

резистентности к аспирину + клопидогрелу и оценить, влияет ли такая комбинация на риск тромбоза в стентах с лекарственным покрытием. В исследовании приняли участие 804 пациента СтС и ОКС. По результатам анализа частота двойной резистентности составила 6%. Частота тромбоза стента в этой гр. была значительно выше (11,1%), чем у чувствительных к клопидогрелу и аспирину пациентов (2,1%; $p<0,001$), пациентов с резистентностью только к клопидогрелу (2,2%; $p<0,05$) или только к аспирину (2,3%; $p<0,05$). Кардиальная смертность в сочетании с тромбозом стента составила 4,4% у пациентов с резистентностью к клопидогрелу, 2,3% — к аспирину, и 13,3% — к обоим препаратам. Двойная резистентность была независимым предиктором тромбоза стента (отношение рисков 3,18; $p=0,027$) и сочетания кардиальной смертности с тромбозом стента (отношение рисков 2,94; $p=0,022$). Авторы делают вывод, что комбинированная резистентность к аспирину + клопидогрелу является довольно нечастым состоянием, но определяет пациентов с очень высоким риском тромбоза стента с лекарственным покрытием и смерти.

Изучение частоты распространения резистентности к антиагрегантным препаратам, знание факторов, влияющих на ее развитие, имеет важное клиническое значение.

Показано, что низкая реакция на клопидогрел ассоциируется с риском острого и подострого тромбоза стента, а также с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В большинстве случаев тромбоз стента приводит к катастрофе. В частности, на основании данных мета-анализа ангиографически документированный тромбоз стента сопровождался в 64,4% случаев развитием ИМ и смерти, а уровень летальности при предполагаемом или подтвержденном тромбозе варьировал от 20% до 45%. Выявлено, что у пациентов, резистентных к антиагрегантной терапии, отмечается более частое (в 2,5–3,5 раза) развитие ИМ, эпизодов НС, ишемических МИ по сравнению с пациентами, имеющими чувствительность к препаратам этой группы.

В настоящее время активно изучается вопрос о возможности преодоления резистентности к клопидогрелу. Одним из возможных способов рассматривают увеличение нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела. Эффективность такой стратегии была подтверждена в исследовании CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events – Organisation to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes 7) — удвоенная доза клопидогрела у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, уменьшала частоту тромбозов стента: 1,6% по сравнению с 2,3%; $OR=0,68$; 95% ДИ 0,55–0,85; $p=0,001$). Следует отметить короткий период применения двойной поддерживающей дозы клопидогрела — всего 7 сут. после ангиопластики.

Это исследование открывало возможность корректировки дозы клопидогрела для предотвращения неблагоприятных событий на основании определения уровня агрегационной способности тромбоцитов. Однако более внимательное изучение этого вопроса указывает о нецелесообразности такого подхода. Об этом свидетельствуют результаты исследования GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay — Impact on Thrombosis And Safety), согласно которому удвоение дозы клопидогрела у пациентов с покрытыми стентами и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении кардиоваскулярных осложнений

и тромбозов стентов по сравнению с приемом стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Частота событий через 7 сут. после стентирования была сопоставима в обеих гр. пациентов, принимавших клопидогрел как в высокой, так и в стандартной дозах: по 2,3%. Через 1 мес. частота событий была 1,9% и 1,6%, соответственно. Частота комбинированных конечных точек через 6 мес. наблюдения была одинакова в обеих гр. (по 2,3%). Поздние тромбозы стентов отмечались у 0,5% пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 150 мг/сут. и у 0,7% пациентов, принимавших обычную дозу клопидогрела.

Интересным представляется исследование RECLOSE 2 ACS (Responsiveness to Clopidogrel and Stent Thrombosis 2 — Acute Coronary Syndromes), в котором приняли участие 1789 пациентов, получивших нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, затем поддерживающую дозу 75 мг. Пациентам с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов назначена увеличенная доза клопидогрела (150–300 мг/сут.), либо тиклопидин (500–1000 мг/сут.). Результаты показали, что 248 (14%) пациентов имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов, которая оставалась таковой у 94 (38%) пациентов этой группы после коррекции дозы клопидогрела. За два года наблюдения первичная конечная точка (сердечная смерть, ИМ, срочная реваскуляризация или МИ) в гр. с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была значительно выше, чем в случае нормальной реактивности тромбоцитов; вдвое отличались темпы сердечной смертности и тромбозы стента.

Прасугрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов, который должен помочь справиться с двумя большими недостатками клопидогрела — нечувствительностью к нему некоторых больных и значительными колебаниями выраженности его эффекта. Как клопидогрел, прасугрел является необратимым антагонистом аденозиновых рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Прасугрел является пролекарством. Показано, что прасугрел имеет более быстрый и более мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела с меньшим числом не отвечающих на терапию больных. Доказательной базой для препарата является исследование TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), в котором было рандомизировано 13608 больных с ОКС и планирующимся ЧКВ. Больные принимали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная поддерживающая доза 10 мг) или клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг и ежедневная поддерживающая доза 75 мг) в течение 6–15 мес. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный ИМ и несмертельный МИ. Основной конечной точкой безопасности были клинически значимые тяжелые кровотечения. Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12,1% больных, получавших клопидогрел, и у 9,9% больных, принимавших прасугрел. У больных, получавших прасугрел, частота ИМ была достоверно ниже — 9,7% для клопидогрела vs 7,4% для прасугрела ($p<0,001$), существенно реже возникали тромбоз стента — 2,4% vs 1,1% ($p<0,001$) и потребность в экстренной реваскуляризации — 3,7% vs 2,5% ($p<0,001$). Однако с точки зрения безопасности прасугрел несколько уступал клопидогрелу. Так частота

клинически значимых тяжелых кровотечений на фоне лечения прасугрелом составила 2,4% vs 1,1% в гр. клопидогрела [20]. В другом исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 (The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) сравнивалась антиагрегантная активность прасугрела и высоких доз клопидогрела у 201 больного с плановым ЧКВ. Участники рандомизировались на двойной слепой прием прасугрела и клопидогрела в нагрузочных дозах 60 мг и 600 мг, соответственно, в среднем за 1 час (не позднее 30 мин) до ЧКВ. Поддерживающие дозы (10 мг и 150 мг, соответственно) пациенты принимали 2 нед. Затем производился перекрест групп: больные первоначальной гр. прасугрела стали получать клопидогрел в поддерживающей дозе и наоборот еще в течение 2 нед. Больных с низкой чувствительностью к тиенопиридину через 6 ч испытания в гр. прасугрела не было vs 27,3% в гр. клопидогрела ($p < 0,0001$), через 18–24 ч — 0 vs 30,4%, соответственно ($p = 0,0002$). Плохой антиагрегантный ответ на препарат в эти сроки также был значительно реже в гр. прасугрела: через 6 ч — 0 vs 49,4%, через 18–24 ч — 0 vs 51,1% (оба $p < 0,0001$). Применение прасугрела сопровождалось более быстрым и выраженным подавлением тромбоцитарной активности, чем удвоенные нагрузочная и поддерживающая дозы клопидогрела, как в первые сут после интервенции, так и во время поддерживающей терапии. При этом значительно меньше пациентов, принимавших прасугрел, имели сниженную чувствительность тромбоцитов к тиенопиридину.

Тикагрелор — активный препарат *per os*, который связывает рецептор P2Y₁₂. В отличие от клопидогрела и прасугрела его связь с рецептором P2Y₁₂ обратима. В отличие от большинства ингибиторов P2Y₁₂ он не требует метаболической конверсии или преобразования в печени в активную форму, поскольку является прямым ингибитором P2Y₁₂. Ключевым исследованием, в котором сравнивали тикагрелор и клопидогрел у больных с ОКС, было исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and

Patient Outcomes) [21]. В это 12-месячное исследование были рандомизированы 18624 пациентов для терапии тикагрелором (нагрузочная доза 180 мг 2 раза в сут. с последующим приемом 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сут). Доказано его преимущество в снижении случаев ИМ по сравнению с клопидогрелом — 5,8% vs 6,9% ($p < 0,001$), смерти от сосудистых причин — 4,0% vs 5,1% ($p < 0,001$). Смертность от других причин также была ниже — 4,5% vs 5,9% ($p < 0,001$). Интересным представляется фармакогенетическое исследование эффективности тикагрелора в зависимости от полиморфизма генов CYP2C19 и ABCB1 в субанализе исследования PLATO. Показано, что тикагрелор сохранял свою эффективность во всех подгруппах независимо от наличия нефункционирующей аллели CYP2C19. Частота наступления первичной конечной точки у пациентов с какой-либо нефункционирующей аллелью CYP2C19 в гр. тикагрелора составляла 8,6% vs 11,2% в гр. клопидогрела ($p = 0,038$). Для генотипа ABCB1 — 8,8% vs 11,9%, соответственно ($p = 0,0104$).

Неизвестно, будет ли высокая остаточная реактивность тромбоцитов являться одним из немодифицируемых ФР тромбообразования, или новые более мощные антитромботические агенты, такие как прасугрел и тикагрелор, будут иметь лучший эффект у этих больных. В настоящее время проводится исследование ADAPT-DES (Assessment of Dual Anti-Platelet Therapy with Drug-Eluting Stents), в котором оценивается значение в клинической практике исследования агрегации тромбоцитов методом VerifyNow. Будучи в состоянии предсказать, какие пациенты могут подвергаться повышенному риску тромбоза стента, основываясь на тестировании функции тромбоцитов, эта методика была бы неоценима в клиническом алгоритме лечения этих пациентов. Имеющиеся в арсенале антиагрегантные препараты, появление новых препаратов с различными характеристиками должно сделать подход к назначению антиагрегантов более гибким и позволить врачу выбирать оптимальную стратегию лечения для каждого конкретного пациента.

Литература

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et. al. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494-502.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411-20.
3. Gratsianskaya N. Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Some of the problems and achievements. *Atherothrombosis* 2011; 1(4): 2-52. Russian (Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз* 2011; 1 (4): 2-52).
4. Kuliczowski W. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-35.
5. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et. al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *JACC* 2008; 52(9): 734-9.
6. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC. Clopidogrel nonresponsiveness in patient undergoing percutaneous intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-31.
7. Combescore C, Reny JL, Daali Y, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1747-9.
8. Gurbel PA, Richard C, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *JACC* 2007; 50 (19): 1822-34.
9. Methods of clinical laboratory tests. The book: A Reference Guide, edited by V.V. Menshikov. Moscow: Labora 2008; 156-7. Russian (Методики клинических лабораторных исследований. В кн.: Справочное пособие под редакцией В.В.Меньшикова. Москва: Лаборатория 2008; 156-7).
10. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 246-55.
11. Law WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32.
12. Serebrunyan VL, Gurbel PA, Alexander JH, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 159: 239-41.
13. Sirotkina O. Molecular and genetic mechanisms of platelet activation and sensitivity to antiplatelet drugs in patients with cardiovascular disease. Biomedical and social security problems in emergency situations 2010; 4(1):69-76. Russian (Сироткина О.В. Молекулярно-

- генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медико-биологические и социальные проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2010; 4(1): 69-76).
14. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006; 108: 2244-7.
 15. Mega JL, Simon T, Anderson J, et al. CYP2C19*2 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: Meta-Analysis. Circulation 2009; 120: S598-9.
 16. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
 17. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. Tex Heart Inst J 2008; 35(3): 313-20.
 18. Csiszar A, Stef G, Pacher P, et al. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 557-8.
 19. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. JACC 2008 Aug 26; 52(9): 734-9.
 20. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723-31.
 21. Cannon CP, Harrington RA, James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375: 283-93.

www.rosocardio.ru



РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — **www.rosocardio.ru**

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

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	650,00 руб.	☐ Через издательство (для индивидуальных подписчиков)*
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	840,00 руб.	☐ Через агента (индивидуальные или предприятия и организации)
Российский кардиологический журнал +	1470,00 руб.	
Кардиоваскулярная терапия и профилактика		

*Оформление подписки возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: место антагонистов рецепторов ангиотензина II

Таратухин Е. О.

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

В статье рассматриваются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как состояния, имеющие множество точек соприкосновения их патогенеза. В качестве эффективной терапии этих состояний, способствующей также и профилактике развития осложнений, обсуждаются антагонисты рецепторов типа 1 ангиотензина II. Приводятся современные данные об этих средствах, обсуждаются показания к назначению.

Ключевые слова: атеросклероз, гемостаз, тромбоциты, лозартан.

Поступила 22/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 78-80

Arterial hypertension and coronary heart disease: the place of angiotensin II receptor antagonists

Taratukhin E. O.

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

The paper considers arterial hypertension and coronary heart disease as pathologies which share multiple pathogenetic mechanisms. The role of angiotensin II receptor antagonists (ARA) in the effective treatment of these diseases and in prevention of their complications is discussed.

The modern views on ARA and their indications are presented.

Key words: atherosclerosis, haemostasis, platelets, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 78-80

Артериальная гипертензия (АГ), как известно, — это не только повышенное артериальное давление (АД). Патогенетические механизмы, которые приводят к ее развитию, вызывают множество других патологических состояний. Такая взаимосвязь отражена и в классификации: III стадия (стд.) АГ предполагает наличие осложнений со стороны органов-мишеней: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), почечная недостаточность. Известно, что при ведении пациента с АГ необходимо учитывать сопутствующую патологию, особенно связанную с сосудами сердца. Если взглянуть на проблему с другой стороны, оказывается, что фактором риска (ФР) атеросклероза и его осложнений также считают АГ. Важно помнить, что механическая перегрузка давлением артерий, вызывающая рост и осложнение со стороны атеросклеротических бляшек (АБ), — лишь наиболее простой и осязаемый уровень взаимодействия. Существуют другие пути, создавая континуум АГ и ишемических заболеваний, в первую очередь, с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Связь атеросклероза, в частности, коронарных артерий (КА) с АГ, существует по целому ряду механизмов патогенеза. Повышенный тонус резистивных сосудов, характерный для АГ, приводит к ишемии стенки крупных сосудов эластического типа, что способствует развитию и осложнению со стороны АБ. При ИБС это ведет к усугублению ишемии миокарда, вызывая приступы стенокардии, усугубляя ремоделирование миокарда и его диастолическую дисфункцию. Повышенные уровни катехоламинов при АГ способствуют активации тромбоцитов, что приводит к дестабилизации АБ и атеротромбозу. Повышенный уровень ангиотензина II (АТ II) вызывает мощный вазоспазм, но это не единственный его механизм неблагоприятного действия. В недавно опубликованном

исследовании [1] показано, что повышенный уровень АТ II через стимуляцию своего рецептора типа 1 (АТ₁) способствует ускоренной дифференцировке Т-хелперов типа 17. Доказана роль этого типа клеток в патогенезе ИБС. АТ II воздействует на дендритные клетки, активируя секрецию ими фактора лимфопозеза. В дальнейшем Т-лимфоциты играют роль в прогрессировании и осложнении атеросклероза [1].

При эссенциальной АГ обнаружена взаимосвязь между геном миелопероксидазы и атеросклерозом сонных артерий (СА). Сообщают о 214 пациентах, генетический материал которых был исследован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Показано, что частота выявления атеросклероза в СА прямо пропорциональна как определенному (типа GC) полиморфизму миелопероксидазы, так и вообще связана с наличием АГ [2].

Нельзя не обратить внимания на такое состояние, как метаболический синдром (МС). Он включает в себя и АГ, и дислипидемию (ДЛП), которые приводят к быстрому прогрессированию атеросклероза, ИБС, цереброваскулярной болезни (ЦВБ). В патогенетической цепи МС важная роль отводится АТ II. Это вещество вызывает дисфункцию эндотелия (ЭД), которая выражается в недостатке оксида азота (NO) — фактора релаксации сосудов, и в увеличении концентрации эндотелина. Такие изменения закономерно ведут к осложнению атеросклероза. Авторы отмечают положительную роль антагонистов рецепторов АТ II (АРА), которые улучшают работу эндотелиоцитов и функционирование барорефлекторных путей [3]. Другим аспектом работы АРА считают их влияние на систему свертывания крови. Показано, что эти препараты снижают уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) в плазме [4]. Данное

©Таратухин Е. О., 2012

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета].

вещество блокирует работу тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, приводя к неэффективности нативного фибринолиза. В случае изъязвления или разрыва АБ и формирования тромба его рост становится неконтролируемым. Терапевтический фибринолиз при высокой концентрации PAI-1 значительно менее эффективен. Это подчеркивается в других работах [8], которые отмечают положительное влияние АРА на фибринолиз, связанное с уменьшением количества PAI-1. Существуют данные о благоприятном влиянии АРА на гемостаз у пациентов с АГ и МС. По данным исследования [7] было продемонстрировано, что терапия этими препаратами уменьшала степень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функционирование тромбоцитов.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) ответственна не только за прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и АГ, но связана и с развитием ДЛП, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), МС. Обосновывая важность терапии пациентов с МС препаратами, блокирующими РААС, локальную дисфункцию РААС связывают с нарушением местного клеточного гомеостаза, активацией апоптоза, местным воспалением. С другой стороны, ДЛП и гиперинсулинемия (ГИ), как показано, присутствуют у больных, наряду с высоким уровнем АТ II. Такое пересечение патогенетических путей, в конечном итоге, приводит к замыканию порочных кругов: МС, атеросклероз, ИБС и АГ прогрессируют, опираясь на одни и те же механизмы развития. Разомкнуть их возможно, назначив АРА [5]. Среди эффектов этих препаратов (сартанов) отмечается их влияние на моноциты, которое, очевидно, может способствовать стабилизации АБ. Сообщают, что АРА у пациентов с МС активируют пероксисомный рецептор PPAR-гамма, что в итоге может снижать воспалительную активность в ядре АБ [6].

Возможность модулирования активности моноцитов лозартаном (Блоктран®, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) отмечена в исследовании [19]. Изучая белок бигликан, синтезируемый этими клетками у больных АГ, сделан вывод, что АТ II способствует его синтезу, тогда как лозартан — тормозит, что позволяет предположить еще один путь положительного эффекта АРА на течение атеросклероза [19].

Таким образом, при сочетании АГ и атеросклероза (в т.ч. при МС) активация РААС играет важную, если не ключевую роль. АТ II различными путями, многие из которых до сих пор мало изучены, способствует прогрессированию роста АБ, и осложнениям, связанным с АБ, а также развитию протромботического состояния. В этом случае ИБС будет иметь гораздо более неблагоприятное течение.

Терапия АРА целесообразна не только как антигипертензивная (АГТ). Этот класс препаратов продолжает открывать новые грани своей эффективности. И, безусловно, представление о том, что сартаны назначаются только тем больным, у кого есть кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), уже давно должно уйти в прошлое. Но, к сожалению, еще не так. Не сформировалось еще понимание того, что все сартаны различны, и назначать их необходимо, исходя из особенностей действия, которые демонстрируются в клинических исследованиях этих препаратов.

Первым в классе АРА был лозартан. Его безопасность многократно подтверждена, а эффективность проверена, но у этого препарата, как и всего класса,

продолжают открывать новые свойства. Обнаружено, что его действие на тромбоциты сходно с таковым у антагонистов рецепторов тромбоксана А₂. В отличие от аспирина и других средств, действующих подобным образом, лозартан не вызывает кровоточивости [9]. Известно также, что метаболит лозартана EXP3179 демонстрирует антитромбоцитарные свойства и его рассматривают как перспективное лекарственное средство [10]. Важно отметить, что обнаружен и другой антитромботический механизм действия лозартана — он ухудшает адгезию тромбоцитов к коллагену, блокируя GPRVI-рецепторный путь, что выражается в замедлении коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [11].

Обнаружено положительное влияние лозартана на обмен липидов. В эксперименте было показано, что антиатерогенные свойства лозартана сопоставимы и даже превосходят таковые у симвастатина. Ранее [12, 13] было продемонстрировано, что комбинированная терапия симвастатином и лозартаном обладает более выраженным положительным эффектом на тонус сосудов, концентрацию воспалительных цитокинов и липидный профиль у пациентов с АГ и ДЛП, чем монотерапия симвастатином [13]. Результаты новой работы продемонстрировали уменьшение активности матриксной металлопротеазы (ММП) 9 и маркера прогрессирования атеросклероза HSP27 при применении комбинации лозартана и симвастатина, а кроме того, было показано предотвращение развития апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) АБ, уменьшение инфильтрации ее лейкоцитами. Все эти данные, безусловно, еще предстоит подтвердить клинически [12]. Существуют экспериментальные данные о сопоставимом между лозартаном и аторвастатином эффекте по нормализации липидного профиля при ожирении (Ож) и сахарном диабете 2 типа (СД-2) [14].

Отмечен положительный эффект лозартана на образование С-реактивного белка (СРБ), свободных радикалов кислорода и других веществ макрофагами АБ. АТ II — вещество, прямо стимулирующее активность макрофагов, а значит, способствующее неблагоприятному течению атеросклероза. Применение лозартана может иметь положительный эффект для стабилизации АБ [17].

Сообщается о возможном применении АРА в онкологии Akhavan MM, et al. (2011) [15]. Установлено, что АТ II через рецепторы типа 1 стимулирует синтез ММП типов 2 и 13, а также сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в ткани меланомы. Применение лозартана в культуре клеток приводило к торможению образования этих веществ, что может являться перспективным для противоопухолевой терапии [15]. Ингибирование синтеза ММП и VEGF может замедлить рост и осложнение со стороны АБ. Антипролиферативные свойства лозартана были продемонстрированы и в экспериментальном исследовании при применении препарата на культуре клеток рака эндометрия [16].

АТ II катаболизируется АПФ 2 типа в АГ-(1-7). Это служит фактором торможения активности РААС. Согласно экспериментальным данным установлено, что дефект гена АПФ типа 2, а значит его неэффективность, приводил к прогрессированию атеросклероза в связи с резким повышением концентрации АТ II [18]. Очевидно, что такой эффект может быть хотя бы отчасти нивелирован АРА.

Современные экспериментальные данные открывают широкие перспективы применения АРА в терапии

пациентов с сочетанной патологией. Среди всех прочих эффектов сартанов антигипертензивный эффект этого класса препаратов является наиболее очевидным, но не единственным. Для сартанов, в частности, лозартана описаны и плейотропные эффекты: стабилизация АБ, антитромботический, антиангиогенный, антипролиферативный, а также способность регулирования активности макрофагов, моноцитов и др. Показаниями для

применения лозартана являются АГ, СН и диабетическая нефропатия с целью нефропротекции. Имеющиеся сегодня данные существенно расширяют спектр клинического применения сартанов. Доказаны их эффективность, безопасность и метаболическая нейтральность, что позволяет применять эти антигипертензивные препараты максимально широко — как при чистой АГ, так и при сочетанной патологии.

Литература

1. Zhao H, Li M, Wang L, et al. Angiotensin II induces TSLP via an AT1 receptor, promoting Th17 differentiation. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30(6): 1383-97.
2. Fang J, Ma L, Zhang S, et al. Association of myeloperoxidase gene variation with carotid atherosclerosis in patients with arterial hypertension. *Mol Med Report* 2012; Oct,23: 267.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012; 30(8): 1646-55.
4. Miyata M, Ikeda Y, Nakamura S, et al. Effects of valsartan on fibrinolysis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Circ J* 2012; 76(4): 843-51.
5. Putnam K, Shoemaker R, Yannikouris F, et al. The renin-angiotensin system: a target and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(6): 1219-30.
6. Baehr IN, Tretter P, Krueger J, et al. High-dose treatment with telmisartan induces monocytic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in patients with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2011; 58: 725-32.
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan. *Klin Med* 2011; 89: 35-8.
8. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Role of angiotensin II in plasma PAI-1 changes induced by imidapril or candesartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2011; 34: 1321-6.
9. Murad JP, Espinosa EV, Ting HJ, et al. Characterization of the in vivo antiplatelet activity of the antihypertensive agent losartan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17(3): 308-14.
10. Rossi GP. Losartan metabolite EXP3179. *Hypertension* 2009; 54: 710-2.
11. Ono K, Ueda H, Yoshizawa Y, Akazawa D, et al. Structural basis for platelet antiaggregation by angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan via glycoprotein VI. *J Med Chem* 2010; 53(5): 2087-93.
12. Lee B-S, Choi JY, Kim JY, et al. Simvastatin and losartan differentially and synergistically inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. *Korean Circ J* 2012; 42(8): 543-50.
13. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-92.
14. Mourad AA, Heeba GH, Taye A, et al. Comparative study between atorvastatin and losartan on high fat diet-induced type 2 diabetes mellitus in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; May,21.
15. Akhavan MM, Karimi M, Ghodrati M, et al. AT1 receptors activation enhances the expression of MMP-2, MMP-13 and VEGF but not MMP-9 in B16F10 melanoma cells. *Pak J Biol Sci* 2011; 14(17): 821-30.
16. Choi CH, Park YA, Choi JJ, et al. Angiotensin II type 1 receptor and miR-155 endometrial cancers: synergistic antiproliferative effects of anti-miR-155 and losartan on endometrial cancer cells. *Gynecol Oncol* 2012; 126(1): 124-31.
17. Li M, Liu J, Han C, et al. Angiotensin II induces the expression of c-reactive protein via MAPK-dependent signal pathway in U937 macrophages. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27(1): 63-70.
18. Thatcher SE, Zhang X, Howatt DA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency in whole body or bone marrow-derived cells increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor -/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(4): 758-65.
19. Sardo MA, Mandraffino G, Riggio S, et al. Effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on the monocyte expression of biglycan in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(9): 933-8.

Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсodeзоксихолевой кислоты и аторвастатина

Корнеева О. Н.*, Драпкина О. М.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Одновременное наличие у тучных пациентов дислипидемии (ДЛП) и повышенного уровня трансаминаз, как проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), требует обдуманного подхода к назначению статинов. В реальной клинической практике статины назначаются в низких, недостаточно эффективных дозах тучным пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей НАЖБП из-за необоснованных страхов по поводу их влияния на функциональное состояние печени. Альтернативной терапией ДЛП служит комбинация статинов с препаратами урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК). Длительный прием статинов и УДХК у данной группы пациентов поднимает проблему межлекарственного взаимодействия, необходимость знаний механизмов метаболизма лекарственных препаратов. Аторвастатин в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием аторвастатина, — миопатии

и рабдомиолиз — крайне редки. На настоящий момент в литературных источниках отсутствует подтверждение тому, что совместное применение УДХК и аторвастатина может иметь какое-то негативное клиническое значение и увеличивать токсические свойства друг друга. Приведенные в статье данные демонстрируют необходимость внедрения новых подходов к лечению ДЛП при ожирении и НАЖБП. Комбинация УДХК и аторвастатина безопасна и эффективна, приводит к достижению целевых уровней липидов крови с параллельным улучшением функционального состояния печени.

Ключевые слова: ожирение, урсodeзоксихолевая кислота, аторвастатин, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, межлекарственное взаимодействие.

Поступила 12/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 81-84

How to avoid statin hepatotoxicity in patients with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin

Korneeva O. N.*, Drapkina O. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Obese patients demonstrate the combination of dyslipidemia (DLP) and elevated transaminase levels, as a manifestation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Therefore, statins should be administered with care in this clinical group. In the real-world clinical practice, obese patients with high cardiovascular risk and concomitant NAFLD often receive low, inadequately effective doses of statins, due to the fear of their adverse effects on the hepatic function. An alternative method of DLP treatment is a combination of statins with ursodeoxycholic acid (UDCA). The need for a long-term combination treatment with statins and UDCA stresses the importance of the problem of drug interaction and the mechanisms of drug metabolism. Even high doses of atorvastatin are safe and well tolerated. The most

severe adverse effects – myopathy and rhabdomyolysis – are very rare. Currently, there is no available evidence of adverse clinical effects of the combination of UDCA and atorvastatin. Presented results emphasise the need for a wider use of new therapeutic strategies in patients with DLP, obesity, and NAFLD. The combination of UDCA and statins is safe and effective. It facilitates not only the achievement of target lipid levels, but also the improvement in the hepatic function.

Key words: obesity, ursodeoxycholic acid, atorvastatin, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, drug interaction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 81-84

Ожирение (Ож) неразрывно связано с развитием не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2 типа (СД-2), но и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Клинически НАЖБП почти не имеет проявлений и протекает в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Лабораторными признаками НАСГ являются повышение уровней сывороточных трансаминаз аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ). По нашим данным, НАЖБП в 100% встречается у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) и МС, НАСГ — у 42% [1].

Множественная сочетанная патология у больных с Ож обуславливает прием нескольких лекарственных препаратов, в первую очередь, кардиологических. Для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф тучные больные нуждаются в приеме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы — статинов. Результаты крупных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) статинов произвели революцию в современной кардиологии. Мета-анализ 10 масштабных исследований с участием ~80 тыс. пациентов, показал, что статины приводят к снижению частоты сердечно-сосудистых событий

(ССС) на 27%, инсультов (МИ) — на 18%, общей смертности (ОС) — на 15% [2].

Однако при превышении значений АСТ/АЛТ >3 от верхней границы нормы (ВГН), назначение статинов противопоказано. В этом случае эффективны препараты, направленные на улучшение функционального состояния печени, снижения уровня АСТ/АЛТ. Широко применяется препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан, PRO. MED. CS Praha a.s., Чешская республика). НАЖБП не является противопоказанием для назначения статинов. Это доказано многими данными, в т.ч. у больных МС и биохимическими и ультразвуковыми признаками НАЖБП, которые служат суррогатными маркерами НАЖБП (повышение трансаминаз и гиперэхогенность паренхимы печени) [3].

Каким пациентам показана комбинация статинов и УДХК?

Лечение статинами, назначенное пациентам с гиперхолестеринемией (ГХС) как для первичной, так и для вторичной профилактики, может снизить риск смертельных исходов по любой причине на 30% и частоту заболеваний коронарных артерий (КА) на 25–60%. Лечение статинами снижает необходимость коронарных вмешательств в виде ангиопластики или операции коронарного шунтирования (КШ), снижает риск развития стенокардии, частоту и степень тяжести МИ [3].

Особо следует отметить, что проблема назначения статинов и достижения целевых значений липидов крайне актуальна в России. Если в Европе ~90% нуждающихся пациентов получают статины, и из них 57% достигают целевого уровня, то в России лишь 30% пациентов назначается статинотерапия, из них 8% достигают целевых значений липидов [4,5].

Как правило, при НАСГ значения АСТ/АЛТ не превышают >3 ВГН и колеблются от 1,5 до 2,5 ВГН. Однако практикующие врачи при умеренном повышении АСТ/АЛТ до 3 ВГН, что часто наблюдается при Ож, статины пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) не назначают. В результате чего эти больные с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остаются без надлежащего жизненно необходимого лечения.

Для параллельного лечения НАСГ, усиления эффекта статинов перспективно и оправдано назначение комбинации препарата Урсосан и аторвастатина. Группой (гр.) выбора для совместного назначения Урсосана и аторвастатина служат тучные пациенты с высоким риском ССО и повышением уровня АСТ/АЛТ в рамках НАЖБП. В российской популяции врачей и пациентов это особенно актуально. Не только среди пациентов, но и среди врачей реальной клинической практики существует необоснованное мнение о высокой гепатотоксичности статинов. Однако как было доказано, в исследовании TNT (Treating to New Targets) с участием 10 001 пациента с доказанной ИБС, которые были рандомизированы в гр. 10 мг/сут. или 80 мг/сут. аторвастатина в течение 5 лет, повышение АСТ/АЛТ >3 ВГН варьировало от 0,2% до 1,2% в зависимости от дозы [6]. Иными словами, частота повышения АСТ/АЛТ >3 ВГН крайне низкая. Добавление урсосана к лечению статинами усилит преимущества и мотивирует врачей на назначение статинов совместно с Урсосаном больным с умеренным повышением АСТ/АЛТ и ИБС. Активно обсуждается благотворное влияние статинов на состояние печени и их терапевтический потенциал при хронических заболеваниях печени. Выход за рамки гиполипидемических свойств за счет множества плеiotропных эффектов позволяет статинам быть универсальными средствами как

для профилактики сердечно-сосудистых катастроф у тучных больных, так и для замедления процессов фиброза при заболеваниях печени [7].

На российской популяции пациентов с высоким риском ССО — МС, атерогенная ДЛП и НАСГ, была изучена не только эффективность, но и безопасность совместного применения статинов и Урсосана. Обследованы 60 пациентов с МС: средний возраст 48 ± 13 лет; индекс массы тела (ИМТ) $33,6 \pm 5,2$ кг/м²; окружность талии (ОТ) $113,2 \pm 11,1$ см, с подтвержденной результатами клинико-лабораторных, ультразвуковых исследований (УЗИ) НАЖБП и лабораторно доказанной ДЛП. Стеатоз печени диагностирован у всех пациентов с МС, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — у 42%. У 52% больных с МС и НАЖБП выявлена атерогенная ДЛП. Пациенты получали Урсосан в дозе 15 мг/кг в сут. и симвастатин по 20 мг/сут. в течение 6 мес. На фоне лечения через 6 мес. в гр. больных НАСГ активность АСТ снизилась до $35,1 \pm 5,3$ МЕ/л, АЛТ до $33,9 \pm 16,3$ МЕ/л ($p < 0,0003$). Через 3 нед. не зафиксировано ни одного случая повышения активности АСТ и АЛТ при совместной терапии симвастатином и Урсосаном. У 96% пациентов с НАСГ нормализовались уровни сывороточных трансаминаз. У всех пациентов улучшились показатели липидного спектра: уровень общего холестерина (ОХС) снизился с $232,1 \pm 48,7$ до $170,2 \pm 23,3$ мг/дл, триглицеридов (ТГ) — с $263,7 \pm 121,6$ до $160,3 \pm 49,4$ мг/дл, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — со $130,9 \pm 49,7$ до $82,8 \pm 23,7$ мг/дл, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) увеличился с $40,9 \pm 14,1$ до $48,2 \pm 11,7$ мг/дл в конце исследования ($p < 0,01$). Не было зарегистрировано ни одного случая токсического действия подобной комбинации, уровни АСТ и АЛТ снижались, повышение креатинфосфокиназы (КФК) выявлено не было [8].

Следует отметить, что и в других странах применяется сочетанная терапия УДХК и аторвастатина для лечения больных с ГХС. Было проведено проспективное РКИ по изучению действия УДХК в сочетании со статинами для лечения ГХС [9]. В него вошли 48 пациентов с первичной или семейной ГХС, которые не ответили на монотерапию симвастатином или аторвастатином. Пациентам была назначена удвоенная доза статинов или лечение, сочетающее симвастатин или аторвастатин с УДХК, в течение 4 мес. Были измерены уровни концентрации ОХС, ЛНП, ЛВП и ТГ в плазме крови. Показано, что прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. и УДХК 300 мг/сут. привел к значительному снижению уровня ЛНП в плазме крови, по сравнению с гр. пациентов, получавших терапию только симвастатином 40 мг/сут. — $118,8 \pm 8,6$ vs $154,8 \pm 12,2$, соответственно ($p = 0,0034$). Кроме того, для снижения уровня ЛНП после 4 мес. лечения, добавление аторвастатина 20 мг/сут. к УДХК 300 мг/сут. оказалось более эффективным, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут. однократно — $94,6 \pm 6,1$ vs $138,7 \pm 9,0$, соответственно ($p = 0,0037$). Касаясь нежелательных явлений, стоит отметить отсутствие серьезных клинических признаков и симптомов во всех изучаемых гр. Также не было замечено изменений, которые могли бы указывать на гепатотоксичность, миопатию или нарушение функции почек [9]. Такие результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности комбинированной терапии статинов и УДХК для лечения первичной или семейной ГХС у пациентов, не реагирующих на монотерапию симвастатином или аторвастатином.

Побочные эффекты статинов

Несмотря на все благоприятные эффекты статинов в отношении влияния на течение и прогноз ССЗ, некоторые

отрицательные побочные эффекты (ПЭ), среди которых выделяются по своей частоте гепатотоксичность и миопатия, иногда вынуждают прерывать лечение [10].

ПЭ на фоне статинов могут быть обусловлены межлекарственным взаимодействием. Большинство статинов первично метаболизируются в печени. Система ферментов CYP играет важную роль в метаболизме большинства статинов, увеличивая риск клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при помощи данной системы. Период полужизни аторвастатина составляет 14 ч, что намного больше, чем у правастатина (2 ч) и короче розувастатина (20 ч). Активные формы аторвастатина (пара-гидроксид- и орто-гидроксид-аторвастатин) метаболизируются системой CYP3A4. Аторвастатин — единственный статин, лишь 2% которого выводится через почки, что не требует коррекции дозы у больных хроническими заболеваниями почек, включая пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м². Отмечен повышенный риск развития миопатии при сочетании статинов с циклоспорином или фибратами. Такой эффект был доказан для комбинации церивастатина и гемфиброзила [11].

Статины могут влиять на концентрацию других лекарственных препаратов, таких как дигоксин, приводя к изменению их эффекта, что требует тщательного наблюдения и мониторинга. При наличии сопутствующей терапии, обладающей способностью замедлять метаболизм статинов, необходимо выявлять и мониторировать все признаки и симптомы миопатии или рабдомиолиза. При клинической необходимости статины в этих случаях должны быть временно отменены.

Проблема межлекарственного взаимодействия УДХК и аторвастатина

Учитывая массовое назначение лекарственных средств, прием сразу нескольких препаратов у полиморбидных лиц с Ож, подробнее остановимся на проблеме межлекарственного взаимодействия УДХК и статинов, в частности аторвастатина. Как показали результаты упомянутых исследований у больных ИБС, с МС, ГХС продемонстрирована эффективность и безопасность совместного применения УДХК и статинов. Что касается системы цитохромов, где происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов, то внимания в отношении взаимодействия УДХК и аторвастатина заслуживает изофермент цитохрома р450 — CYP3A4. Высказываются опасения возможного развития повышенной токсичности или ослабления действия аторвастатина при его совместном назначении с УДХК ввиду того, что аторвастатин метаболизируется с участием субстрата изофермента CYP3A4, а УДХК может вызывать индукцию CYP3A4 и снизить эффективность аторвастатина.

Известно, что УДХК может вызвать индукцию изоферментов CYP3A4 и уменьшать биодоступность некоторых лекарственных препаратов. Изофермент CYP 3A4 предположительно метаболизирует ~ 60% всех лекарственных веществ. Это основной цитохром печени и кишечника. От общего количества цитохромов он составляет 60%. Активность его может изменяться под влиянием следующих препаратов: амиодарон, amitриптилин, аторвастатин, бупренорфин, карбамазепин, кларитромицин, кломипрамин, клоназепам, кокаин, кортизол, циклофосфамид, циклоспорин, дексаметазон, дигоксин, дилтиазем, диазепам, доксорубин, эритромицин, фелодипин, фентанил, имипрамин, кетоконазол, лоратадин, миконазол, мидазолам, нифедипин, эстрадиол, омепразол, пропафенон, хинидин, симвастатин,

теофиллин, верапамил, винкристин, варфарин. Доказанными индукторами CYP 3A4 служат: карбамазепин, глюкокортикоиды, фенитоин, рифампицин, сульфадимидин [12].

В свою очередь, препарат аторвастатин также метаболизируется с участием CYP3A4. ПЭ на фоне статинов могут быть обусловлены межлекарственным взаимодействием с участием данного изофермента, увеличивая риск клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при помощи данной системы. Концентрация в плазме и риск миотоксичности аторвастатина увеличиваются на фоне сильных ингибиторов CYP3A4 (итраконазол, кларитромицин, ритонавир), в то время как слабые и умеренные потенциальные ингибиторы CYP3A4 (верапамил и дилтиазем) вполне могут сочетаться с низкими дозами аторвастатина [13].

УДХК же является индуктором (не ингибитором!) CYP3A4, т.е. усиление токсичности и повышение частоты ПЭ на фоне комбинированной терапии аторвастатином и УДХК произойти не могут.

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют данные о том, что совместное применение УДХК и аторвастатина может иметь какие-либо негативные последствия.

Отсутствуют доказательства, указывающие на отрицательное влияние УДХК на метаболизм препарата аторвастатин. Учитывая тот факт, что УДХК оказывает гиполлипидемическое действие, его совместное применение с аторвастатином не может оказывать негативного клинического влияния в отношении гиполлипидемической эффективности. Наоборот, в реальной практике комбинация УДХК и аторвастатина служит альтернативной терапией ДЛП при патологии печени. Известно лишь о взаимодействии УДХК с другими лекарственными препаратами, не относящимися к группе статинов.

При совместном применении УДХК с антацидами, содержащими алюминий, и ионообменными смолами (колестирамин) снижается абсорбция УДХК; при одновременном использовании с фибратами, особенно клофибратом, эстрогенами, неомицином или прогестинами, увеличивающими насыщение желчи холестерином, может снижаться способность УДХК растворять холестериновые желчные конкременты [14].

Таким образом, крайне сомнительно, что комбинация УДХК с препаратом аторвастатин может каким-то образом усугублять состояние печени и повышать количество ПЭ. Наоборот, УДХК входит в схемы лечения лиц с лекарственными поражениями печени [15].

Заключение

Ож вышло за рамки сердечно-сосудистой патологии. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний, ассоциированных с Ож. Тучным больным высокого риска развития ССО показан прием статинов, что при сопутствующем наличии НАЖБП поднимает вопрос об их безопасности. Знание тонких механизмов межлекарственного взаимодействия позволяет избавиться от мифов и разумно подходить к лечению полиморбидных тучных пациентов, вынужденных одновременно принимать несколько лекарственных препаратов. Высокая распространенность сочетания ССЗ и НАЖБП диктует разработку новых подходов к лечению ДЛП при Ож. Комбинация УДХК и аторвастатина безопасна и эффективна, позволяет избежать гепатотоксичность, приводит к достижению целевых уровней липидов крови с параллельным улучшением функционального состояния печени.

Литература

1. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Clinical variants of Metabolic Syndrome, Moscow: MIA 2011; 235 p. Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома, Москва: МИА 2011; 235 с).
2. Cheung B, Lauder I, Lau C, Kumana C. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004; 57 (5): 649-51.
3. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe, European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011; 18 (4): 627-34.
4. Kotseva K, Wood D, Backer GD, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil 2009; 16: 121-37.
5. Susekov AV, Zubareva MY, Deev AD, et al. The main results of the Moscow Statin Survey (MSS). Heart 2006, Vol. 5(6): 324-8. Russian (Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 5 (6): 324-8).
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-35.
7. Drapkina OM, Korneeva ON. Statins in the liver disease treatment: Is it possible in the XXI century? Actual problems of heart and vessels disease 2011; 3: 20-3. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Статины в лечении заболеваний печени: возможно ли такое в XXI веке? Актуальн вопрос сердца и сосудов 2011; 3: 20-3).
8. Korneeva ON, Drapkina OM. Opportunities of ursodeoxycholic acid and statins in reducing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Russian medicine news 2011; 3: 57-63. Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Рос мед вести 2011; 3: 57-63).
9. Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo. Rev Clin Esp 2004; 204(1): 632-5.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
11. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when co-administered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004; 94: 1140-6.
12. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 963-72.
13. Law MR, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52C-60.
14. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 389-430.
15. Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. Drug-induced liver diseases. Educational and methodical book, 2010 – 51-62. Russian (Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие 2010; 51-62).

Статины и сахарный диабет: риск и польза

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*, Шептулина А. Ф.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Пациенты с сахарным диабетом (СД) составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время большинство клиницистов придерживаются тактики, направленной на интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и артериального давления (АД) у пациентов с СД с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из классов препаратов, наиболее часто назначаемых больным СД, являются статины. В течение последних лет в литературе появляются сообщения об увеличении риска развития СД на фоне приема

статинов, которые вновь обратили внимание исследователей и клиницистов на вопрос безопасности их назначения пациентам, относящимся к категории высокого риска ССО. Данный обзор посвящен проблеме развития СД на фоне терапии статинами.

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, β -клетки поджелудочной железы.

Поступила 12/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 85-90

Statins and diabetes mellitus: risks and benefits

Drapkina O. M., Korneeva O. N. *, Sheptulina A. F.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus (DM) are at a high risk of cardiovascular events (CVE). Currently, the predominant clinical strategy of the CVE prevention in DM patients is aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure levels. In this clinical group, statins are among the most widely used pharmacological agents. Recent clinical evidence suggests that statin therapy could be associated with an increased risk of DM. Both clinicians and researchers need to re-

evaluate the issue of statin safety in the patients at a higher CVE risk. This review focuses on the problem of DM development in statin-treated patients.

Key words: statins, diabetes mellitus, cardiovascular disease, pancreatic β -cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 85-90

Результаты проведенных в течение двух последних десятилетий многоцентровых, клинических исследований (КИ) с участием 170 тыс. пациентов, продемонстрировали эффективность статинов в отношении уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Статины хорошо зарекомендовали себя в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза, в т.ч. инсульта (МИ) [2].

Большинство терапевтических эффектов статинов обусловлены снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). В соответствии с результатами КИ статины уменьшают интенсивность воспалительного процесса в стенке сосудов, риск формирования тромбов и улучшают функцию эндотелия. Значение перечисленных выше, так называемых плейотропных эффектов статинов, изучено недостаточно, и вопрос о степени влияния различных статинов на показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается открытым [3].

Несмотря на то, что эффективность статинов в отношении профилактики ССЗ подтверждена результатами многочисленных рандомизированных КИ (РКИ), перед назначением препарата необходимо оценить возможные риски, связанные с терапией статинами у каждого конкретного пациента. Результаты двух крупных мета-анализов с участием 90 тыс. и 170 тыс. пациентов [4,5] показали, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л

сопровождается уменьшением частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического МИ, летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) и реваскуляризации миокарда на 20%. В соответствии с данными анализа терапия статинами не увеличивала частоту случаев рака, рабдомиолиза или повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК). Однако авторы отмечали, что на фоне применения статинов повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдалось значительно чаще, а количество случаев впервые выявленного сахарного диабета (СД) было достоверно больше, по сравнению с группой контрольной (ГК) [4, 5].

Новая интрига: сахарный диабет и статины

По оценкам экспертов распространенность СД среди различных возрастных групп составила 2,8% (171 млн.) в 2000г и достигнет 4,4% (366 млн.) в 2030г. Такой рост частоты СД обусловлен, главным образом, увеличением количества лиц, страдающих ожирением (Ож) и метаболическим синдромом (МС).

Хорошо известно, что пациенты с СД составляют группу высокого риска ССО. СД, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛП), является независимым фактором риска (ФР) заболеваний крупных артерий. Результаты исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) показали, что ДЛП, особенно повышение уровня ХС ЛНП, способствует увеличению риска развития ИБС у пациентов с СД [5]. Наиболее

распространенный вариант ДЛП при СД – повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Средние концентрации ХС ЛНП у пациентов с СД сопоставимы с таковыми у пациентов без СД. Однако количество более чувствительных к окислению мелких и плотных частиц ЛНП у больных СД превышает аналогичный показатель у пациентов, не страдающих этой патологией, что способствует увеличению риска развития ССО у пациентов с СД [5]. Результаты Фремингемского исследования и полученные в последнее время данные предполагают, что СД способствует увеличению риска развития ИБС и МИ в 2-4 раза [6]. Более того, частота летальных исходов вследствие ИМ и МИ выше среди пациентов с СД, что подчеркивает необходимость первичной профилактики ССО у данной категории больных.

Практически все руководства по ведению пациентов с СД содержат рекомендации, обосновывающие необходимость интенсивного снижения уровня ХС ЛНП и артериального давления (АД) с целью уменьшения риска развития ССЗ [7, 8]. В то же время, данные недавно проведенного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показывают, что интенсивный контроль АД и терапия гиполипидемическими препаратами в высоких дозах не приводят к увеличению показателей выживаемости пациентов с СД, однако могут иметь ряд преимуществ в группах высокого риска [9].

По мере увеличения количества пациентов, получающих статины, возникает вопрос о безопасности применения препаратов данного класса. Взаимосвязь между терапией статинами и частотой впервые выявленного СД изучена недостаточно и таит в себе множество противоречий [10].

В первом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) с участием 5974 пациентов, опубликованном в 2001г, было показано, что применение правастатина в дозе 40 мг/сут. сопровождается уменьшением риска развития СД на 30% (относительный риск (ОР) 0,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,5- 0,99) [11]. Указанные результаты могут быть обусловлены применением дополнительного нестандартизованного критерия для постановки диагноза СД – увеличения уровня глюкозы натощак на 36 мг/дл по сравнению с исходным значением. Такое протективное действие статинов не было подтверждено результатами последующих исследований с применением симвастатина [12], правастатина [13-16] и аторвастатина [17]. Результаты исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [18], свидетельствовавшие об увеличении частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05-1,49), вновь обратили внимание на проблему взаимосвязи между терапией статинами и риском развития СД.

В один из недавно проведенных мета-анализов [19] были включены 13 крупных РКИ по изучению исходов ССЗ с участием >1 тыс. пациентов и периодом динамического наблюдения >1 года каждое (всего 91140 пациентов). Несмотря на то, что абсолютная частота событий в различных исследованиях значительно отличалась, терапия статинами сопровождалась достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД (ОР 1,09) (таблица 1). По результатам мета-анализа риск

развития СД был выше у пациентов старших возрастных групп. Авторы подчеркивают, что увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 18% среди пациентов, получавших розувастатин, по-видимому, обусловлено тем, что в анализ были включены два исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью (СН), исходно имеющих повышенный риск СД. Результаты исследования PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) также продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 32% среди пациентов, получавших правастатин. В другом мета-анализе, включившем 76 РКИ [16] оценивали частоту впервые выявленного СД на основании данных 17 исследований с участием 111 тыс. пациентов. Авторы рассчитали, что ОР развития СД на фоне приема статинов составляет 9%. Был проведен мета-анализ пяти исследований с участием 51619 пациентов; СД был диагностирован у 1943 больных [10], таким образом, риск развития СД составил 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03-1,23).

Оценивали риск развития СД среди пациентов, получавших аторвастатин, на основании результатов трех крупных исследований – TNT: аторвастатин 80 мг/сут. vs аторвастатин 10 мг/сут. у пациентов с ИБС), IDEAL: аторвастатин 80 мг/сут. vs симвастатин 20 мг/сут. у пациентов, перенесших ИМ и SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным МИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА). В соответствии с данными анализа прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. сопровождался повышенным риском развития СД по сравнению с гр. плацебо в исследовании SPARCL. В двух других исследованиях отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. по сравнению с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах (таблица 2). Таким образом, результаты, полученные [20], подтверждают данные мета-анализа [19], и показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается не только с возрастом, но и при приеме препаратов в более высокой дозе, а также терапии более мощными статинами. Было отмечено, что существует возможность предсказать вероятность возникновения СД у каждого конкретного пациента на основании анализа уже известных ФР: уровень глюкозы натощак, индекс массы тела (ИМТ), АГ и повышенное содержание ТГ. Риск развития СД составляет 25% при наличии у пациента всех четырех ФР и лишь 2% при отсутствии ФР [20].

По данным исследований статистически значимое увеличение частоты развития СД наблюдалось среди пациенток европеоидной расы, испанок и азиаток – 49%, 57% и 78%, соответственно. Недостоверное увеличение риска развития СД на 18% на фоне приема статинов наблюдалось у афроамериканцев, составлявших ~8,3% исследуемой популяции. Более того, у женщин с наиболее низким ИМТ (<25 кг/м²) частота возникновения СД была выше по сравнению с женщинами, страдающими Ож. Такой феномен, по-видимому, обусловлен различиями в фенотипе или гормональном статусе. Указанные данные были также подтверждены результатами мета-анализа [10], которые установили статистически значимую связь между такими факторами, как возраст (p=0,029) и женский пол (p=0,002), и повышенным

Таблица 1

Терапия статинами и риск развития СД

Статин	ОР (95 % ДИ)
Все пациенты (n=91 140)	1,09 (1,02–1,17)
Аторвастатин (n=7773)	1,14 (0,89–1,46)
Симвастатин (n=18 815)	1,11 (0,97–1,26)
Розувастатин (n=24 714)	1,18 (1,04–1,33)
Правастатин (n=33 627)	1,03 (0,90–1,19)
Ловастатин (n=6211)	0,98 (0,70–1,38)

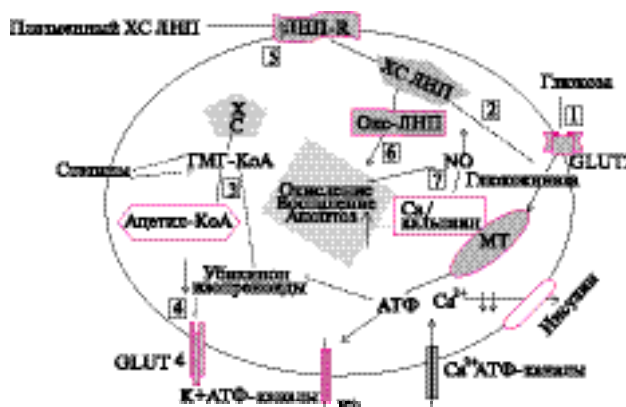
риском развития СД. Однако, при учете двух факторов одновременно, только пол (повышенный риск среди женщин) оказывал статистически значимое влияние на частоту случаев впервые диагностированного СД.

Вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет значение для клинической практики, поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС. Поэтому следует определить возможные клинические изменения, предрасполагающие к возникновению СД, влияние статинов на уровень глюкозы крови у пациентов с СД и без него, а также эффективность статинов у пациентов с СД и предшествующими ему состояниями, такими как инсулинорезистентность (ИР) и МС. Результаты анализа данных 345 тыс. пациентов из Veteran Affairs Healthcare System показывают, что после поправки на возраст, а также на прием аспирина, β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, уровень глюкозы натощак на фоне терапии статинами увеличился на 2 мг/дл – 7 мг/дл vs 5 мг/дл у пациентов, не получавших статины ($p < 0,0001$) у пациентов без СД и на 7 мг/дл – 39 мг/дл vs 32 мг/дл у пациентов, не получавших статины ($p < 0,0001$) у пациентов с СД [21]. Высокую достоверность результатов, полученных в данном исследовании, следует сопоставлять с низкой клинической значимостью таких изменений: абсолютный риск развития СД на фоне терапии статинами составляет 1 случай на 1 тыс. пациент-лет [19].

В недавно выполненном систематическом обзоре [22], включавшем 16 РКИ с участием 1146 пациентов без СД, проведена оценка влияния статинов на чувствительность к инсулину. Результаты работы свидетельствуют об отсутствии у статинов, как класса препаратов, влияния на вышеуказанный показатель: стандартизованное стандартное отклонение (SMD) – 0,084; 95 % ДИ -0,210 до 0,042. Однако было показано, что правастатин статистически значительно увеличивает чувствительность к инсулину – SMD 0,342; 95% ДИ 0,032–0,621, в то время как симва- статин уменьшает ее – SMD –0,321; 95% ДИ –0,526 до –0,117. Хорошо известно, что между секрецией инсулина и чув- ствительностью к инсулину существует параболическая зависимость. Следовательно, изменение последнего показателя не обязательно приведет к возникновению нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Поэтому, наиболее вероятным объяснением способности статинов увеличивать риск СД является нарушение секреции инсу- лина β -клетками поджелудочной железы (рисунок 1).

Нарушение захвата глюкозы и секреции инсулина

Глюкоза транспортируется в β -клетки поджелудочной железы посредством транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2). В них происходит фосфорилирование глюкозы под действием глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата, который участвует в метаболическом пути, включающем закрытие аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых



Примечание: (1) Поступление глюкозы в β -клетки поджелудочной железы через транспортер глюкозы (GLUT2); фосфорилирование глюкозы с участием глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов, деполаризацией клеточной мембраны, а также поступлением кальция в β -клетки поджелудочной железы. В результате происходит секреция инсулина. Статины могут подавлять данный процесс [15, 16]. (2) Уменьшение синтеза холестерина de-novo приводит к избыточному поступлению в β -клетки ХС ЛНП, который угнетает активность глюкокиназы. (3) Блокада ГМГ-КоА-редуктазы вызывает снижение образования убихинона (коэнзима Q10 (CoQ10)), что приводит к подавлению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет уменьшения синтеза АТФ [17]. (4) Статины угнетают активность ГМГ-КоА-редуктазы и подавляют синтез изопrenoидов, что приводит к уменьшению экспрессии GLUT4 на поверхности адипоцитов и снижает поступление в них глюкозы. (5) Угнетение активности ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов ХС ЛНП, что вызывает избыточное поступление ХС ЛНП в клетки. (6) Окисление ХС, поступившего из плазмы крови, способствует активации цепи воспалительных реакций, что приводит к нарушению функции β -клеток – в частности, секреции инсулина – а также повреждению последних. (7) Более того, индуцированная цитокинами избыточная продукция NO сопровождается индукцией апоптоза β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина [21]. МТ – митохондрии; АТФ – аденозинтрифосфат; ХС – холестерин, синтезированный de-novo; GLUT2 – транспортер глюкозы 2 типа; GLUT4 – транспортер глюкозы 4 типа; ГМГ-КоА – 3-гидроксиметил-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (поступает из плазмы); ЛНП-R – рецептор ЛНП; ОКС-ЛНП – окисленная форма ЛНП; NO – оксид азота (Uchechukwu K. Sampson et al. [2]).

Рис. 1 Возможные механизмы нарушения метаболизма глюкозы на фоне терапии статинами.

каналов, деполаризацию клеточной мембраны, а также поступление кальция в β -клетки поджелудочной железы через кальциевые каналы L-типа. В результате происходит выделение инсулина посредством экзоцитоза инсулин-содержащих гранул [23]. В литературе представлены данные о том, что статины подавляют постпрандиальную секрецию инсулина [24]. В исследованиях на крысах было показано, что при выращивании культуры клеток в присутствии статинов происходит уменьшение секреции инсулина вследствие подавления стимулированного глюкозой входа кальция в β -клетки через кальциевые каналы L-типа и снижения внутриклеточной концентрации кальция. Сопоставимые результаты были получены в другом исследовании с применением линии β -клеток, клеток

Частота случаев впервые выявленного СД (%) в SPARCL, TNT, IDEAL.

Исследование	Аторвастатин 80 мг/сут.	ГК	ОР (95 % ДИ)	p
SPARCL	8,71	6,06	1,37 (1,08–1,75)	0,011
TNT	9,24	8,11	1,10 (0,94–1,29)	0,226
IDEAL	6,40	5,59	1,19 (0,98–1,43)	0,072

MIN6, в котором авторы продемонстрировали, что терапия высокими дозами липофильных, но не гидрофильных статинов, сопровождается уменьшением секреции инсулина за счет подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы или цитотоксического действия. Статины угнетают образование убихинона (коэнзима Q10 (CoQ10)), одного из компонентов цепи переносчиков электронов в митохондриях, что приводит к подавлению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет уменьшения синтеза АТФ [24]. Также, в соответствии с данными исследований *in vitro* и *in vivo* [25], статины уменьшают экспрессию другого транспортера глюкозы – GLUT4, способствующего поступлению глюкозы в адипоциты и увеличивают экспрессию GLUT1 в культуре предшественников адипоцитов и у мышей, что способствует формированию НТГ [25,26]. Результаты другого исследования [27] предполагают, что такое действие статинов обусловлено подавлением образования изопrenoидов, промежуточных метаболитов реакции синтеза ХС, поскольку введение мевалоната, предшественника изопrenoидов, вызывает обратное развитие указанных эффектов [25,27]. С другой стороны, было показано, что повышение уровня ХС сопровождается угнетением активности глюкокиназы – фермента, ограничивающего скорость метаболизма глюкозы, – и, следовательно, уменьшением секреции инсулина [28].

В качестве дополнительной причины увеличения частоты СД при приеме статинов рассматривается возможность развития СД у пациентов высокого риска при исходно существующем НТГ. Например, у 77 % пациентов терапевтической группы исследования JUPITER, у которых было зафиксировано возникновение СД в течение периода динамического наблюдения, отмечалось увеличение уровня глюкозы натощак на момент включения в исследование. Это неудивительно, поскольку одним из критериев включения в исследования JUPITER являлось повышение содержания С-реактивного белка (СРБ), воспалительного маркера, связанного с более высоким риском развития СД.

Результаты нескольких исследований показали, что применение статинов сопровождается незначительным увеличением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [12,29]. Данные исследования PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) продемонстрировали, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут., а также терапия правастатином в дозе 40 мг/сут. незначительно увеличивала содержание HbA1c (в гр. аторвастатина – 0,37%, в гр. правастатина – 0,18%), однако статистически значимое повышение концентрации HbA1c >6% наблюдалось только на фоне приема аторвастатина – ОР 1,84 [95% ДИ 1,52–2,22] ($p < 0,0001$) [30]. Сопоставимые результаты были получены в двух других японских исследованиях с участием пациентов без СД, согласно которым терапия аторвастатином, но не правастатином сопровождалась увеличением уровня HbA1c [25].

Прием симвастатина, но не правастатина способствовал уменьшению чувствительности к инсулину и уровня адипонектина [31]. Было продемонстрировано, что лечение симвастатином и аторвастатином, но не правастатином сопровождается уменьшением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [32]. В соответствии с результатами краткосрочного сравнительного КИ терапии розувастатином и аторвастатином у пациентов с МС статистически значимые различия в уровнях глюкозы натощак и показателях гомеостатической модели для оценки ИР (HOMA-IR – homeostasis model assessment – insulin resistance), измеренных через 6 нед. после начала исследования, между терапевтическими гр. и ГК не получены.

Воспаление β -клеток поджелудочной железы, реакции окисления и апоптоз

Несмотря на достаточно хорошо изученное противовоспалительное действие статинов, подавление синтеза ХС *de novo* способствует развитию иммунного воспаления β -клеток поджелудочной железы. Угнетение функции ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов к ЛНП и, соответственно, поступлением ХС ЛНП в клетки, метаболизм которого отличается от метаболизма ХС, синтезируемого *de novo*. Окисление ХС, поступившего из плазмы крови, способствует активации внутриклеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к воспалению β -клеток поджелудочной железы с нарушением структуры и функции последних, а, следовательно, уменьшению секреции инсулина [33–37]. Было показано, что избыточное образование оксида азота (NO) сопровождается индукцией апоптоза β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина – кальций-чувствительной протеазы. Известно, что липопротеины высокой плотности (ЛВП) оказывают протективное действие на β -клетки, в то время как ЛНП индуцируют апоптоз β -клеток, особенно после окисления [38–40]. Следует отметить, что воспаление, окисление и апоптоз – эти процессы могут быть индуцированы повышенным содержанием поступающего из плазмы ХС ЛНП на фоне уменьшения синтеза ХС *de novo* – могут участвовать в патогенезе СД у пациентов, получающих статины. Принимая во внимание тот факт, что с возрастом происходит уменьшение количества β -клеток поджелудочной железы, описанные выше отрицательные эффекты более выражены у пожилых пациентов, вероятно, поэтому риск развития СД у данной категории больных выше [19].

Соотношение польза-риск

Ни один из лекарственных препаратов не лишен побочных эффектов (ПЭ). У пациентов с повышенным риском ССЗ терапия статинами сопровождается выраженным уменьшением частоты тяжелых ССО и летальных исходов, независимо от наличия СД [41]. Поскольку на долю ССЗ приходится ~2/3 летальных исходов у пациентов с СД, уменьшение этого показателя на фоне приема

статинов может оказаться достаточным для продолжения применения препаратов данной группы, несмотря на возможный риск развития СД.

В последнее время в литературе появляется все больше данных о влиянии статинов на формирование и выраженность диабетической микроангиопатии (ДМА) в связи с повышением риска ее возникновения при наличии ДЛП [42]. Результаты небольших исследований с участием пациентов с ДЛП показали, что статины могут замедлять прогрессирование ретинопатии и уменьшать объем и количество твердых экссудатов, а также отложения липидов в субфовеолярной области [42-44]. Данные экспериментальных и КИ предполагают наличие взаимосвязи между ДЛП и прогрессированием диабетической нефропатии, а также наличие у статинов нефропротективного действия [42-44]. Опубликовано гораздо меньше доказательств положительного влияния статинов на вероятность возникновения и выраженность нейропатии, однако имеющиеся данные представляются обнадеживающими [45].

Статины не единственный класс препаратов, уменьшающих риск развития ССО и одновременно увеличивающих риск возникновения СД. В частности, хорошо известно, что прием атипичных нейролептиков, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и никотиновой кислоты ассоциирован с высоким риском СД, но эти препараты остаются в арсенале практикующих врачей вследствие благоприятного соотношения риск-польза.

Данные, полученные группой по совместному изучению гиполипидемической терапии [4], показывают, что

для возникновения одного случая впервые выявленного СД на фоне терапии статинами необходимо, чтобы 255 пациентов (95% ДИ 150-852) принимали препараты в течение 4 лет [19]. Впрочем, прием статинов 255 пациентами в течение того же периода времени позволит избежать 9 различных ССО: летальный исход, МИ, ИМ и операцию реваскуляризации миокарда, что значительно превышает риск развития СД (соотношение риск-польза 1:9). Эффективность статинов не зависит от варианта СД, типа гиперлипидемии, анамнеза ССЗ, а также индивидуальных особенностей пациента [22]. Следовательно, возможный риск возникновения СД не должен препятствовать назначению статинов пациентам с умеренным и высоким риском ССО с целью первичной и вторичной профилактики. В то же время у пациентов с низким риском ССО в качестве основного подхода к терапии следует рассматривать традиционные мероприятия по модификации образа жизни.

Заключение

Статины таят в себе много загадок, которые волнуют современный медицинский мир. Механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы противоречивы и требуют дальнейшего изучения. С одной стороны, статины у больных СД значимо снижают риск ССО, с другой — имеются данные об увеличении заболеваемости СД на фоне их приема. Поскольку СД является эквивалентом ИБС, в настоящее время практикующим врачам не стоит опасаться назначать статины как пациентам с ССЗ, так и больным СД.

Литература

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
2. Uchechukwu K Sampsona, MacRae F. Lintona, Sergio Fazioa. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(4): 342-7.
3. Jonas Rutishauser. Statins in clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2011.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
5. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104(2): 109-24.
6. McCarron P, Greenwood R, Elwood P, et al. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies II: risk factors for ischaemic stroke. *Public Health* 2001; 115: 12-20.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S12-54.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-39.
9. Justin W. Timbie, Rodney A. Hayward, Sandeep Vijan. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US diabetes population. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1037-44.
10. Swapnil N. Rajpathak, Dharam J. Kumbhani, Jill Crandall, et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1924-9.
11. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
13. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J* 2000; 1: 810-20.
14. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
15. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735-42.
20. Waters DD. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *JACC* 2011; 57: 1535-45.
21. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009; 57: 495-9.

22. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in nondiabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98–107.
23. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 178–85.
24. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111–9.
25. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–92.
26. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1681–4.
27. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 357–61.
28. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2007; 56: 2328–38.
29. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *JACC* 2007; 49: 2129–38.
30. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy (Abstract). *Circulation* 2004; 110: S834.
31. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204: 483–90.
32. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 329–35.
33. Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 325–31.
34. Ehses JA, Lacraz G, Giroix MH, et al. IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13998–4003.
35. Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2356–70.
36. Boni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, et al. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and auto-stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4065–74.
37. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–26.
38. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007; 50: 1304–14.
39. Cnop M, Hannaert JC, Gruppings AY, Pipeleers DG. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology* 2002; 143: 3449–53.
40. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem* 2003; 278: 18368–75.
41. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low/high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046–51.
42. Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl.2): S3–14.
43. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 1–11.
44. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675–82.
45. Li M, Nishimura H, Kusano KF, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circulation* 2005; 112: 93–102.

Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции

Палаткина Л. О., Корнеева О. Н.*, Драпкина О. М.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общей смертности в России смертность от ССЗ составляет 57%. В последние годы идут поиски новых маркеров ССЗ, которые могут улучшить диагностику и терапию этой обширной и прогностически неблагоприятной группы заболеваний. Значительные исследовательские усилия были направлены на выявление изменений в уровне маркеров окислительного стресса (ОС) и активности антиокислительных ферментов в качестве возможных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ. Учитывая, что большое значение в послед-

нее время придается плейотропным, в частности антиокислительным эффектам статинов, вопросы применения этого класса лекарств при хронической сердечной недостаточности (ХСН) активно обсуждаются медицинской общественностью в плане возможности их применения для лечения ХСН не только ишемической этиологии.

Ключевые слова: активные формы кислорода, окислительный стресс, хроническая сердечная недостаточность, плейотропные эффекты, статины.

Поступила 30/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 91-94

Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction

Palatkina L. O., Korneeva O. N.*, Drapkina O. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

For many years, cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide. According to the World Health Organization estimates, CVD accounts for 57% of all-cause mortality in Russia. Recently, research efforts have been concentrated on the search for new CVD markers which can improve the diagnostics and treatment of this large disease group, associated with poor prognosis. The markers of oxidative stress (OS) and antioxidant enzyme activity have been considered as potential pathogenetic mechanisms in the CVD development. The potential of statins, as

medications with a wide range of pleiotropic – in particular, antioxidant – effects, for the effective management of chronic heart failure (CHF) has been extensively investigated. There is an ongoing discussion whether statins could be used for the treatment of non-ischemic CHF.

Key words: reactive oxygen species, oxidative stress, chronic heart failure, pleiotropic effects, statins.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 91-94

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общей смертности в России смертность от ССЗ составляет 57%.

В последние годы научная мысль сосредоточена на поиске новых маркеров ССЗ, которые могут улучшить диагностику и терапию этой обширной и прогностически неблагоприятной группы заболеваний. Значительные исследовательские усилия были направлены на выявление изменений в уровне маркеров окислительного стресса (ОС) и активности антиокислительных ферментов (АОФ) в качестве возможных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ [1].

Известно, что в норме 10-15%, а в особых обстоятельствах — до 30% потребляемого организмом кислорода идет на производство активных форм кислорода (АФК). К ним относятся свободные радикалы (СР), которые представляют собой высоко реактивные молекулы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на атомной или молекулярной орбитали, такие как супероксид-анион радикал ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильный радикал ($OH^{\bullet}$), липидный радикал ($ROO^{\bullet}$). Другие

АФК — перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$) и хлорноватистая кислота ($HOCl$), хотя и не являются СР, но их окислительные эффекты способствуют ОС. Производство одного СР может привести к дальнейшему образованию радикалов с помощью последовательных цепных реакций [2].

Баланс между производством АФК и их удалением антиокислительными системами (АОС) описывают как «окислительно-восстановительное состояние клетки». Патологический дисбаланс в пользу избыточного производства АФК называется ОС. Термин был введен Хельмутом Зисом в 1991г [3].

Роль ОС в сердечно-сосудистой патологии

В последнее время стало очевидным, что ОС и АФК могут обладать гораздо более тонкими, адаптивными эффектами. В условиях физиологической нормы, при низких местных концентрациях и под контролем АОС, они участвуют в регуляции сосудистого тонуса, процессах воспаления, иммунной защиты и в передаче информации посредством специфических внутриклеточных сигнальных молекул [4].

При высоком местном уровне АФК их биологические эффекты заключаются в прямом окислительном

воздействию на белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и инициации цепных химических реакций, таких как перекисное окисление липидов (ПОЛ), происходящих в основном внутри бислоя мембран, ядер и митохондрий. Это может привести к повреждению и гибели клеток, а также созданию других, более активных СР [5].

Многочисленные исследования последних лет позволили доказать роль ОС в патогенезе различных ССЗ [6]. Повышение генерации АФК сопутствует и способствует прогрессированию гипертонической болезни (ГБ), реноваскулярной (РВГ) и злокачественной артериальной гипертензии (АГ) [7], дислипидемии (ДЛП), атеросклерозу и всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) [8], реперфузионной ишемии [9], тромбозу [10], метаболическому синдрому (МС) [11], сахарному диабету 2 типа (СД-2) и диабетической кардиомиопатии (КМП) [12], дилатационной КМП [13].

ОС связан с негативными последствиями ССЗ является объединяющим механизмом для многих факторов риска (ФР) этой группы заболеваний, таких как повышенное АД, СД, курение [14].

Патофизиологические эффекты АФК при ССЗ зависят от их типа, концентрации, а также от типа клеток их генерирующих, к которым относятся клетки адвентиции сосудов, гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты (КМЦ) и нейтрофилы [15]. Образование АФК в миокарде опосредовано рядом механизмов [16] и может быть вызвано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензин II, цитокинов — фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и факторов роста — тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [17]. Главными посредниками генерации АФК в клетке являются ксантиноксидаза, НАДФН-оксидаза, цитохром P450, окисленные катехоламины и разобщенные NO-синтазы (NOS) [18]. Свидетельство повышенной экспрессии и активности НАДФН-оксидазы недавно было представлено в экспериментальных моделях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [19], а также у людей в терминальной стадии ХСН [20]. Было установлено, что эндотелиальная изоформа NOS (eNOS) может участвовать в генерации супероксид радикала вместо оксида азота (NO). Это привело к концепции “разобщения NOS”, при котором снижается активность фермента в производстве NO и увеличивается NOS-зависимая генерация супероксида [21].

ОС и хроническая сердечная недостаточность

Были получены доказательства роли ОС в патогенезе ХСН, как ишемической, так и неишемической этиологии [6]. Эта концепция подтверждена различными экспериментальными исследованиями [22]. Косвенным свидетельством усиления ОС у больных с установленным диагнозом ХСН является увеличение маркеров ОС в крови и в перикардиальной жидкости [23]. Снижение уровня антиоксидантов может усилить накопление АФК при ХСН. Тем не менее, доказано, что их активность не уменьшается при ХСН [24], и ОС развивается в первую очередь за счет повышения генерации прооксидантов, а не за счет снижения антиоксидантной защиты (АОЗ).

Высокие сывороточные уровни маркеров ОС коррелируют с миокардиальной дисфункцией, тяжестью состояния и известными неблагоприятными прогностическими маркерами, такими как ухудшение функционального класса (ФК), функции почек, повышение сывороточного

уровня С-реактивного белка (СРБ) и NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида) [25]. ОС при ХСН сопутствует активации нейрогуморальных систем, среди которых РААС играет центральную роль [26].

Ряд событий на клеточном уровне с участием АФК приводит к развитию и прогрессированию неадекватного ремоделирования миокарда и СН [27]. Избыточное их производство инициирует открытие пор во внешней митохондриальной мембране и выход в цитозоль цитохрома С и других факторов, ответственных за каскад реакций, ведущих к апоптозу [28]; модулирует функции внеклеточного матрикса, через воздействие на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, принимая участие не только в активации, но и в увеличении экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) и снижении уровней тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) [29]. В условиях ОС происходит активация широкого спектра сигнальных киназ и транскрипционных факторов гипертрофии и посредников апоптоза [30] (рисунок 1).

Реакции между радикалами и полиненасыщенными жирными кислотами (ЖК) в клеточных мембранах могут привести к образованию перекисных радикалов ЖК, которые, накапливаясь в клеточной мембране, приводят к ее повреждению и меняют функции белков и передачу сигнала [31]. Изменение структуры белков может иметь широкий спектр функциональных последствий, таких как ингибирование ферментативной и связывающей активности, повышение восприимчивости к агрегации и протеолизу, увеличение или снижение поглощающей способности клеток и изменение иммуногенности [32].

ОС может стать причиной снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и мышечной слабости у пациентов с ХСН [33]. Эта идея поддерживается положительной корреляцией между АФК и непереносимостью ФН у этих больных [34]. Лабораторные исследования показали, что сократительная функция КМЦ может быть снижена, вследствие нарушения циркуляции кальция и изменения реакции миофиламентов на кальций [34].

Системы антиокислительной защиты

Существуют разнообразные специфические и неспецифические системы АОЗ, противодействующие производству АФК. Функции АОЗ заключаются не в тотальном удалении окислителей, а в поддержании их концентрации на уровне, при котором они не будут вызывать воспалительный каскад внутриядерных сигнальных путей [35]. К АОЗ относятся супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и каталаза [36]. Неферментативное звено включает внутриклеточные антиоксиданты, такие как витамины Е, С, β -каротин, убихинон, липоевая кислота, и ураты [37]. В экспериментальных моделях было показано, что различные антиоксиданты могут уменьшить ремоделирование, улучшить сократительную функцию, уменьшить дилатацию камер сердца и снизить смертность [38]. Признания исключительной важности ОС привело к масштабному использованию антиоксидантов в лечении и профилактике ССЗ, но результаты проспективных, рандомизированных, клинических испытаний были разочаровывающими [39]. Это может свидетельствовать о сложном механизме участия АФК в патогенезе ССЗ и, в частности, СН. Учитывая доказанную роль в адаптивных процессах, полное подавление АФК-зависимой сигнализации в сердце не может быть оправданным.



Примечание: АСК-1 — регулирующая апоптотические сигналы киназа 1, JNK — c-Jun-N-концевая киназа; MAPK — митогенактивированная протеинкиназа, NFκB — ядерный фактор κB, MMP — матричные металлопротеиназы, АТ II — ангиотензин II, SERCA — кальциевая АТФаза саркоэндоплазматического ретикула [30].

Рис. 1 Потенциальные источники АФК и их влияние на функцию сердца.

Губительные механизмы СН должны быть подавлены антиоксидантами в отрыве от потенциально полезных механизмов, для этого может потребоваться гораздо больше конкретных агентов, которые могут действовать на определенный источник АФК и редокс-зависимые сигнальные пути.

Возможности фармакологической коррекции ОС

Положительное влияние современных препаратов, используемых в кардиологической практике, может быть обусловлено не только их прямым действием, но и плейотропными (антиокислительными и противовоспалительными) эффектами.

По данным некоторых авторов, свободная сульфгидрильная группа позволяет ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) нейтрализовать СР [40]. Каптоприл и активный метаболит фозиноприла — фозиноприлат обладают свободной сульфгидрильной группой. В сравнительном исследовании зофеноприл, в отличие от эналаприла, уменьшал продукцию СР в клетках [41]. В другом сравнительном исследовании зофеноприл достоверно уменьшал содержание продуктов ПОЛ в отличие от рамиприла [42]. Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) являются весьма эффективными ингибиторами ангиотензин II зависимой активации НАДФН-оксидаз [43].

Литература

1. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. JACC 1998; 31: 1352-6.
2. Voyeykov V. L. Bio-physical and chemical aspects of aging and longevity. Successes of gerontology 2002; 9: 261. Russian (Воейков В.Л. Био-физико-химические аспекты старения и долголетия. Успехи геронтологии 2002; 9: 261).
3. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005; 12: 1161-208.
4. Droge W. Free radicals in physiological control of cell function. Physiol Rev 2002; 82: 47-95.
5. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochem Soc Symp. 1995; 61: 1-31.
6. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. Eur Heart J 1993; 14: 1493-8.
7. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 1954-62.
8. Zotova I.V., Zateyshchikov D. A., Sidorenko B. A. Synthesis of nitric oxide and development of atherogenesis. Cardiology 2002; 4: 58-67. Russian (Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология 2002; 4: 58-67.)

В ряде исследований были доказаны антиокислительные свойства у препаратов класса β-адреноблокаторов (β-АБ), в частности у карведилола, небиволола, лабеталола [44, 45]. Способность карведилола связывать образующиеся СР и подавлять ПОЛ объясняют наличием в его молекуле карбазольной группы. Небиволол в ряде исследований показал способность ингибировать фермент НАДФН-оксидазу и напрямую уменьшать образование АФК [46].

Известно, что спиронолактон непосредственно влияет на генерацию СР в сосудах, уменьшая их образование и приводя к снижению концентрации продуктов ПОЛ [47].

В арсенале положительных плейотропных (нелипидных) эффектов ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы — статинов доказаны антиокислительные свойства, проявляющиеся снижением повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в плазме и изменением их структуры, что вызывает повышенную устойчивость ЛНП к перекисному окислению. Статины подавляют экспрессию проокислительных ферментативных систем и модулируют экспрессию ферментов и интермедиаторов с антиокислительными свойствами. Кроме того, ингибируя активацию малых ГТФаз, таких как Ras, они могут ингибировать НАДФН-оксидазу и, следовательно, приводить к снижению генерации АФК [48]. Наиболее изучено антиокислительное действие статинов, связанное с их влиянием на обмен изопrenoидов с подавлением оксидантной активности лейкоцитов и ГМК и уменьшением продукции СР [49]. В экспериментальных условиях статины независимо от своего гиполипидемического действия, достоверно препятствуют повышению содержания в плазме крови малонового диальдегида — маркера ОС и оказывают благоприятный эффект на ремоделирование миокарда после ИМ [50].

Заключение

Статины не входят в число основных препаратов для лечения ХСН. Снижение уровня ЛНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных с ХСН. Учитывая, что большое значение в последнее время придается плейотропным, в частности антиокислительным эффектам этого класса лекарств, вопросы применения статинов при ХСН активно обсуждаются медицинской общественностью вплоть до споров по поводу возможности их применения для лечения ХСН не только ишемической этиологии. Понимание точной роли ОС и окислительно-восстановительных сигнальных путей в различных компонентах процесса СН может служить основой для разработки новых терапевтических стратегий.

9. Chen H, Hu CJ, He YY, et al. Reduction and restoration of mitochondrial dna content after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke* 2001; 32: 2382-7.
10. Xu J, Lupu F, Esmon C. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseol* 2010; 1. 30: 5-9.
11. Iyer A, Fairlie D, Prins J, et al. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nature Rev Endocrin* 2010; 2. 6: 71-82.
12. Buggerand H, Abel D. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovascular Research* 2010; 2. 88: 229-40.
13. Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2004; 8. 29: 788-93.
14. Moreno P, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *JACC* 2004; 12. 44: 2293-300.
15. Seddon M, Looi H, Shah M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 2007; 93: 903-7.
16. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995; 61: 1-31.
17. Seshiah PN. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. *Circ Res* 2002; 91: 406-13.
18. Sawyer DB. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 379-88.
19. Ungvari Z, Csiszar A, Huang A, et al. High pressure induces superoxide production in isolated arteries via protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2003; 108: 1253-8.
20. Cave AC, Grieve DJ, Johar S, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in cardiac pathophysiology. *Philos Trans R Soc* 2005; 360: 2327-34.
21. Landmesser U, Dikalov S, Price S, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 8. 111: 1201-9.
22. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1996; 148: 291-300.
23. Mallat Z, Philip I, Lebreton M, et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1536-9.
24. Tsutsui H, Ide T, Hayashidani S, et al. Greater susceptibility of failing cardiomyocytes to oxygen free radical-mediated injury. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 103-9.
25. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
26. Willenbrock R, Philipp S, Mitrovic V, et al. Neurohumoral blockade in CHF management. *J Ren Angiot Aldoster Syst* 2000; 1: 24-30.
27. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, et al. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med* 2003; 42: 465-9.
28. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 449-56.
29. Siwik D, Pagano P, Colucci W. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol* 2001; 1. 280: 53-60.
30. Higuchi Y. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF-kappa B activation in TNF-alpha-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 233-40.
31. Thollon C, Iliou JP, Cambarrat C, et al. Nature of the cardiomyocyte injury induced by lipid hydroperoxides. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 648-55.
32. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 203-6.
33. Wilson JR. Exercise in tolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995; 91: 559-61.
34. Gao WD, Liu Y, Marban E. Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle: implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2597-604.
35. Valko M, Leibfritz D, Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Intern J Biochem Cell Biol* 2007; 1. 39: 44-84.
36. Vassalle C, Pratali L, Boni C, et al. An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008; 41: 1162-7.
37. Nordberg J, Arner E. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1287-312.
38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
39. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
40. Chopra M, McMurray J, Stewart J, et al. Free radical scavenging: a potentially beneficial action of thiol-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Biochem Soc Trans* 1990; 18(6): 1184-5.
41. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15(10): 891-5.
42. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 443-50.
43. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004; 12. 109: 1482-8.
44. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
45. Dandona P, Ghanim H, Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007; 4. 25: 731-41.
46. Mason PR, Kalinowski L, et al. Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
47. Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaya YuA, et al. Oxidative stress at a chronic heart failure. Possibilities of pharmacological correction. *Cardiol Cardiovasc Surg* 2009; 1: 4-9. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. Кардиол серд.-сосуд хир 2009; 1: 4-9.)
48. Aronov DM. Application of statins in cardiological practice. *Attend Phys* 2006; 9: 40-4. Russian (Аронов Д.М. Применение статинов в кардиологической практике. Леч врач 2006; 9: 40-4.)
49. Wassman S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.
50. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblatt M, et al. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11-8.

Хасан Хаталович Шугушев



03 декабря 2012г на 66-м году ушел из жизни выдающийся ученый-кардиолог, профессор Шугушев Хасан Хаталович. Он с отличием окончил в 1972г медицинский факультет Кабардино-Балкарского государственного университета (КБГУ).

В 1979–1986гг обучался в очной целевой аспирантуре и докторантуре в ВКНЦ АМН СССР. В 1982г защитил кандидатскую диссертацию «Электрофизиологические эффекты этмозина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями», в октябре 1986г — докторскую диссертацию «Новая группа антиаритмических препаратов — производных фенотиазина — в лечении и профилактике нарушений ритма сердца».

На основе результатов исследований, выполненных профессором Х. Х. Шугушевым, в стране создана и внедрена в широкую клиническую практику принципиально новая группа отечественных антиаритмических лекарственных препаратов — производных фенотиазина.

С 1985 по 1991гг Х. Х. Шугушев работал ассистентом, затем — профессором кафедры внутренних болезней КБГУ. С 1992г — заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета КБГУ. В 1996–2007гг одновременно работал главным врачом городской клинической больницы №1 г. Нальчика, где организовал отделение кардиологии и ревматологии с блоком интенсивной терапии для кардиологических больных.

Хасан Хаталович возглавлял объединенный диссертационный совет по специальности «кардиология» при КБГУ; был председателем Кабардино-Балкарского научного общества кардиологов, членом правления

Всероссийского научного общества кардиологов, членом редакционного совета журнала «Российский кардиологический журнал».

За достигнутые успехи в научной работе Х. Х. Шугушеву в 1999г присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки КБР», а в 2008г за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд — «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2010г — «Почетный кардиолог Российской Федерации».

В результате многолетней научной работы на кафедре госпитальной терапии к настоящему времени создана признанная в Российской Федерации школа аритмологов профессора Х. Х. Шугушева. На кафедре защищены 23 диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Из них 18 диссертаций выполнены под руководством профессора Х. Х. Шугушева.

Хасан Хаталович регулярно участвовал в работе международных, Всероссийских конгрессов по кардиологии и терапии, неоднократно был членом оргкомитета съезда кардиологов и председателем секции «Нарушения ритма и проводимости сердца». Он организовал и возглавил общество кардиологов Кавказа в 2011г; им проведены в Нальчике I и II конгрессы кардиологов Кавказа.

Профессором Х. Х. Шугушевым опубликовано более 250 научных работ, в т.ч. — в ведущих американских журналах, в центральных отечественных изданиях, главы монографий.

Светлая память о человеке, прекрасном враче, педагоге и ученом Хасане Хаталовиче Шугушеве навсегда сохранится в сердцах его учеников, пациентов, коллег.

Редакционная коллегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» выражает глубокое соболезнование родным и близким Хасана Хаталовича Шугушева в связи с тяжелой утратой. Мы скорбим вместе с вами.

Оганов Рафаэль Гегамович (к 75-летию со дня рождения)



9 декабря 2012 года исполнилось 75 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, академику РАМН и РАЕН, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, почетному прези-

денту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Р. Г. Оганов родился в рабочей семье в г. Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАМН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966г, окончив с отличием лечебный факультет 2 Московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П. Е. Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича были посвящены изучению симпатоадреналовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976г работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности ученого секретаря, а с 1982г — директора Института профилактической кардиологии. С 1988г и по 2011г он возглавлял Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, разработка и внедрение профилактических программ в кардиологии и при других хронических неинфекционных заболеваниях.

В 1997г был избран членом-корреспондентом, а в 2000г действительным членом РАМН. Постановлением Правительства РФ от 21 августа 2012г академик Оганов Р. Г. введен в состав президиума ВАКа Минобрнауки России.

Круг научных интересов академика Р. Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования, позволили впервые в СССР и потом в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ), и их факторов риска. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от ССЗ на 5-10 лет вперед. Успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска ССЗ среди детей, школьников и студентов, что позволило в процессе длительного наблюдения разработать и апробировать профилактические программы по формированию здоровых привычек в детском и подростковом возрастах.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, выполненных под руководством академика Р. Г. Оганова в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике ССЗ, но и по созданию концепции интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска. Эта концепция была реализована в виде международной программы СИНДИ, получившей широкую известность и признание за рубежом. Результаты этих исследований активно используются в практическом здравоохранении при организации профилактических программ на региональном уровне.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне.

Признанием международного авторитета Р. Г. Оганова его крупномасштабных, эпидемиологических работ Центра служит включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска ССЗ, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие и широко используется в России и странах Европы.

Академиком Р. Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа профилактической медицины. Он — автор и соавтор более 450 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 12 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Кардиология» 2004 и «Болезни сердца» 2006. Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Высокое чувство долга, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — эти качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, и, благодаря которым, он заслуженно пользуется уважением своих учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАМН Р. Г. Оганова были востребованы не только в рамках ГНИЦ ПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты

большие успехи в объединении кардиологов России. Не случайно он три срока занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» и «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редколлегии журнала «Кардиология».

Р. Г. Оганов награжден Орденом «Знак почета».

Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной

позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины. Свой юбилей он встречает полным сил и творческих замыслов.

Коллектив Центра и редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» тепло и искренне поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему крепкого здоровья и больших творческих успехов в его благородном труде на благо здоровья россиян!

Аронову Давиду Мееровичу исполнилось 80 лет



Аронов Давид Меерович — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор. Он основал школу реабилитологии больных инфарктом миокарда и другими формами ишемической болезни сердца (ИБС) в СССР и России. Родился Давид Меерович 30 октября 1932г. После

окончания лечебного факультета Ташкентского государственного медицинского института (1955) работал главным врачом районной больницы, терапевтом областной больницы г. Бухары (1955-1959). В 1959-1962гг проходил обучение в аспирантуре в институте терапии АМН СССР. В дальнейшем работал научным сотрудником института терапии АМН СССР (1963-1968), старшим научным сотрудником Всесоюзного кардиологического научного центра в Москве (1968-1988). С 1988г руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины.

Основные направления его профессиональной деятельности связаны с изучением атеросклероза и ИБС, разработкой методов реабилитации и вторичной профилактики, фармакотерапии при атеросклерозе и ИБС. Он научно обосновал и разработал практические методы реабилитации больных инфарктом миокарда (ИМ), которые легли в основу Государственной поэтапной системы реабилитации в СССР. В результате применения новых подходов к ведению больных острым ИМ в СССР сроки пребывания больных в стационаре сократились с 81 койко-дня до 52 койко-дней. Активизация больных стала происходить на 1-3 сут от начала болезни (до применения реабилитации — через 21 сут.). Стало возможным переводить больных острым ИМ в реабилитационные отделения местных кардиологических санаториев прямо с больничной койки. Число трудоспособных больных острым ИМ после реабилитации возросло до 81%.

Профессор Аронов первым в СССР разработал нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших ИМ, первым начал длительные физические тренировки больных ИБС после ИМ на диспансерном этапе. Обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983), что в последующие годы вошло во все международные и национальные рекомендации.

В середине 1990-х годов Д. М. Аронов стал инициатором возрождения реабилитационного направления в кардиологии: проводились регулярные российские конференции по кардиореабилитации и вторичной профилактике, завершившиеся организацией Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики.

Он автор изобретения, более 10 монографий, более 600 статей в отечественных и зарубежных научных журналах, соавтор нескольких отечественных руководств по кардиологии. Им создана школа по кардиореабилитации и вторичной профилактике. При его участии защищены более 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций, он главный редактор журнала «CardioСоматика» (Кардиосоматика); член редакционного совета нескольких отечественных и двух международных журналов.

Профессор Аронов Д. М. является членом международного научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике при Всемирной федерации кардиологов; Президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики; председатель правления секции Российского кардиологического общества (РКО) «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». Он участвует в работе группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейского общества кардиологов и является с 1993г членом правления международной ассоциации «Друзья сердца по всему миру».

От имени российских кардиологов, а также редколлегии научно-практического рецензируемого медицинского журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» поздравляем Аронова Давида Мееровича с юбилеем! Желаем ему здоровья, счастья, процветания и успехов в его благородном труде!

Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)
ФГБУ «Государственный Научно-Исследовательский Центр
Профилактической Медицины Минздравсоцразвития России»
Российское Кардиологическое Общество (РКО)
Департамент Здравоохранения г. Москвы
Министерство Здравоохранения Российской Федерации

**X Российская научная конференция
с международным участием
«Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»**

21-22 марта 2013г, г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в юбилейной X Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с международным участием «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ», которая состоится 21-22 марта 2013 г в Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.
2. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см.. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке
3. В заглавии должны быть указаны: название (главными буквами), с новой строки — фамилия и инициалы

авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна), либо по почте в конверте обязательно на ново компакт диске в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. Следует указать также адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, ведущему научному сотруднику **Красницкому** Владимиру Борисовичу

Тел.: (495) 627-03-03; (499) 553-66-38; E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять по адресу Оргкомитета, зам.председателя Конференции — д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15 MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru.

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru.

Адрес оргкомитета: 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, 623-59-17,
E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М. Г. Бубнова),
DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д. М.),
ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е. М.).

Адрес проведения конференции: Центрального Дома ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м.) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская академия медицинских наук
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Департамент здравоохранения г. Москвы
Департамент здравоохранения Московской области
Национальное общество кардиоваскулярная профилактика и реабилитация
Российское кардиологическое общество
Национальное общество доказательной фармакотерапии

**Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»,
посвященная 25-летию создания Государственного
научно-исследовательского центра профилактической медицины
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

16-17 мая 2013г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», посвященной 25-летию создания Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с заседанием Профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, которая состоится 16-17 мая 2013г в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: г. Москва, Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
(ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России)

Оргкомитет конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

<http://www.gnicpm.ru>

Тезисы принимаются на электронный адрес:
tesisi-ncd@gnicpm.ru до 15 марта 2013г.

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются

Ответственный секретарь — Метельская Виктория
Алексеевна

Тел. (495) 628-94-17; 625-02-50

E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**Всероссийская научно-практическая конференция
«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»
совместно с заседанием Профильной комиссии Минздрава России
по профилактической медицине**

Москва, 16-17 мая 2013г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 15 апреля 2013 г на электронный адрес: interconf@webmed.ru

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться по электронной почте interconf@webmed.ru или по тел. (495) 625-02-50

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Национальное общество кардиоваскулярная профилактика и реабилитация
Департамент здравоохранения Московской области

Научно-практическая конференция
с международным участием
«Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013»

3-4 апреля 2013г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции с международным участием **КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ 2013**, которая состоится 3-4 апреля 2013г в Москве по адресу: Большая Полянка, дом 20, НИИ НДХиТ Департамента здравоохранения г. Москвы (ст. метро Полянка). Впервые участниками пленарных заседаний Конференции, благодаря видеоселекторной связи, станут врачебные аудитории из разных регионов страны! В Конференции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в сфере профилактики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний. Своим опытом с отечественными врачами поделятся известные международные эксперты.

Научная программа. Основные научно-практические направления конференции:

- Эпидемиологическая ситуация по сердечно-сосудистым и другим хроническим неинфекционным заболеваниям
- Влияние образа жизни и факторов риска на здоровье населения
- Особенности факторов риска и методов профилактики у детей, подростков и лиц молодого возраста
- Организация профилактики сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний на рабочем месте и в организованных коллективах
- Актуальные аспекты деятельности центров здоровья и центров медицинской профилактики
- Инновационные технологии в профилактике: автоматизированные программы расчета риска
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Современные подходы к реабилитации больных кардиологического и терапевтического профиля.

В рамках программы планируются пленарные заседания, сателлитные симпозиумы, обучающие семинары для практикующих врачей и стендовые доклады. В рамках Конференции будет проходить Конкурс молодых ученых, победители которого будут премированы ценными призами.

Научная программа будет размещена на сайте www.cardioprevent.ru в марте 2013г.

Формы участия в конференции

Доклады:

Приглашенный докладчик

Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения — до 15 мин. Демонстрационный материал необходимо готовить в формате PowerPoint.

Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна.

Публикация тезисов:

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2013г.

Правила оформления тезисов:

1. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: cardioprevent@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых. К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет. Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу и направляет в Оргкомитет (cardioprevent@gnicpm.ru) до **10 февраля 2013г** с пометкой «На Конкурс молодых ученых» следующие документы:

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте cardioprevent@gnicpm.ru после **10 марта 2013г**. Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 10 мин).

Победитель Конкурса Молодых ученых будет премирован поездкой на EUROPREVENT 2014!

Заявки на участие в научной программе, выставке и на размещение рекламы в официальных материалах Конференции принимаются по адресу Оргкомитета cardioprevent@gnicpm.ru. Формы участия в конференции можно обсудить с Оргкомитетом до 15 февраля 2013г.

Проживание. По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостиницах и проживанием, необходимо прислать заявку в адрес Оргкомитета конференции (cardioprevent@gnicpm.ru) не позднее **1 марта 2013г**.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел/факс: +7 (499) 553 69 32; cardioprevent@gnicpm.ru
Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 915 284 19 40; aausheva@gnicpm.ru

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2012 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ “КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА”

Передовая статья

- Fernando Alfonso MD PhD FESC, Adam Timmis MD PhD FESC, Fausto J. Pinto MD PhD FESC, Giuseppe Ambrosio MD PhD FESC, Hugo Ector MD PhD FESC, Piotr Kulakowski MD PhD FESC, Panos Vardas MD PhD FESC, от имени Редакционной группы Европейского общества кардиологов*
Требования национальных кардиологических журналов европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов11(2): 4-12
Калинина А. М.
Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития11(4): 4-9
Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.
Демографические тенденции в российской федерации: вклад болезней системы кровообращения11(1): 5-10

Эпидемиология и профилактика

- Авдеева М. В.*
Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурса центров здоровья11(3): 47-52
Аскаров А. Р., Неллаев В. С., Руднева Л. Ф., Шалаев С. В.
Факторы риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей11(6): 58-62
Манойлов А. Е.
Оценка риска повышенного артериального давления и отношение врачей к профилактике гипертонии11(6): 63-67
Бойцов С.А. от коллектива исследователей в Российской Федерации
Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования eurika)11(1): 11-16
Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Мирошник Е.В. от имени участников исследования
Необходимо ли учитывать психосоциальные особенности населения при планировании и реализации популяционных профилактических программ?11(1): 17-22
Константинов В.В., Ереченкова В.Е., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Лельчук И.Н.
Артериальная гипертония: заболеваемость и смертность среди неорганизованного населения Брянской области11(1): 23-27
Князева С. К., Константинова О. Д., Тиньков А. Н.
Гипобаротерапия в коррекции кардиоваскулярных факторов риска у женщин в ранней постменопаузе11(5): 55-60
Осипова И. В., Симонова Г. И., Калинина И. В., Антропова О. Н., Осипов А. Г., Комиссарова И. Н., Зальцман А. Г.
Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий11(3): 53-57
Шальнова С. А., Жукова В. А., Метельская В. А., Деев А. Д., Худяков М. Б., Александри А. Л., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Константинов В. В., Кукушкин С. К., Платонова Е. В., Школьников М. А., Киселева Н. В.
Ассоциации между с-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование)11(4): 65-69

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

- Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.*
Урапидил: купирование осложненных гипертонических кризов и влияние на функцию почек. Взгляд терапевта11(1): 28-35
Бронский В. И., Лапанов П. С.
Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией.11(2):19-23
Волков В. С., Руденко Е. В., Поселюгина О. Б.
Сравнительная характеристика показателей доплерографии артерий у больных артериальной гипертензией и больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией11(5): 18-21
Глезер М. Г., Авакян А. А.
Эффективность и безопасность терапии полноразовой комбинацией периндоприла а/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертонией11(5): 4-10
Головунина И. С., Мухарьямов Ф. Ю., Рассулова М. А., Иванова Е. С.
Применение циклических и силовых нагрузок при гипертонической болезни11(6): 4-8
Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В., Балахонина Н. П., Ивашкин В. Т.
Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны11(6): 9-15
Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Олимпиева С. П., Киликовский В. В.
Взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертонии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом11(2): 13-18
Иванов А. П., Эльгардт И. А., Ростороцкая В. В.
Особенности циркадного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне, в зависимости от увеличения массы тела11(2): 24-28
Илов Н. Н., Шварц Р. Н., Панова Т. Н.
Влияние терапии амлодипином на качество жизни у больных гипертонической болезнью11(5): 22-28
Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М., Буложенко Н. А.
Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности II функционального класса у пациентов с артериальной гипертензией11(2): 29-34
Мельникова Л. В.
Изменения структурно-функциональных свойств плечевых артерий у больных артериальной гипертензией при лечении ингибитором ангиотензин-превращающего фермента11(2): 35-38
Посененкова О. М., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Шварц В. А., Довгалецкий П. Я., Ощепкова Е. В.
Контроль артериального давления у больных гипертонией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертонии11(3): 4-11
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 системы11(5): 11-17
Чичеро А.Ф., Герокарни Б., Ростичи М., Борги К.
Антигипертензивные и метаболические эффекты комбинации лерканидипина с различными антигипертензивными препаратами в условиях повседневной клинической практики11(1): 36-40

Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П.

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма с-677t гена метилентетрагидрофолатредуктазы (mthfr) с хронической артериальной гипертензией у беременных11(1): 41-44

Инфаркт миокарда

Гарганеева А. А., Округин С. А., Зяблов Ю. И., Паршин Д. А.

Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции средне урбанизированного города западной сибери11(3): 12-15

Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.

Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (лис): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре11(1): 45-48

Михин В. П., Кольцова О. Н.

Эффективность милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.11(2): 57-61

Никишин А. Г., Курбанов Р. Д., Пирназаров М. М.

Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных в центрально-азиатском регионе11(2): 53-56

Ишемическая болезнь сердца

Артамошина Н. Е., Бондар К. Ю., Белая О. Л., Байдер Л. М., Куроптева З. В.

Антиоксидантные свойства симвастатина у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией11(6): 16-22

Бочкарева Е. В., Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К., Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

Особенности показателей углеводного обмена у больных стенокардией на фоне приема метопролола и его комбинации с триметазидином.11(4): 10-15

Бочкарева Е. В., Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К., Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

Антиишемический эффект метопролола и риск развития нарушений углеводного обмена у больных стенокардией.11(6): 23-28

Гавва Е. М., Царегородцев Д. А., Мамедов И. С., Сулимов В. А.

Взаимосвязь омега-3 индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями11(4): 16-22

Григорьева Н. Ю., Шарабрин 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 коронароангиографии11(5): 29-32

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

Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца11(1): 49-53

Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шульдяшова Н.В., Федорова М.М.

Фармакокоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца11(1): 54-58

Марцевич С. Ю. , Толыгина С. Н., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Гофман Е. А., Лерман О. В., Мазаев В. П., Деев А. Д.

Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца11(2): 44-52

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 возраста11(5): 39-44

Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Полетаева Л. В., Цома В. В., Ледяева А. А., Чумаков Е. Н., Быкова О. Л.

Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией11(5): 33-38

Носков С. М., Заводчиков А. А., Евгеньева А. В., Лаврухина А. А., Чаморовский А. Н., Прокопенко О. Н., Полетаева В. С.

Значение уровня физической активности в вазомоторной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки.11(6): 29-32

Рузанов И. С., Шитиков И. В., Титков И. В., Глухов Е. А., Санбаев А. К., Журавель М. С., Олейник А. О.

Клиническая эффективность реканализации хронических окклюзий коронарных артерий билатеральным способом11(6): 33-37

Шугушев З. Х., Таричко Ю. В., Васюк Ю. А.

Результаты применения различных тактик при “одноственовом” эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца с бифуркационными поражениями коронарных артерий11(2): 39-43

Кардиомиопатии

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

Изучение агрегационной активности тромбоцитов и влияния на нее бета-адреноблокаторов у больных дилатационной кардиомиопатией11(1): 59-62

Сердечная недостаточность

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

Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала qt у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования11(1): 63-68

Вашурин И.В., Вагнер В.Д., Гуревич К.Г., Гуревич М.В.

Состояние рта при сердечной недостаточности11(1): 69-72

Шапкова Н. В., Терещенко С. Н., Самойленко Л. Е., Сатлыкова Д. Ф., Герасимов А. М.

Влияние транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на течение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка, по данным радиоизотопной 4d-томографики11(1): 73-78

Ускач Т. М., Кочетов А. Г., Терещенко С. Н.

Дифференцированный подход к выбору б-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией.11(2): 62-69

Острый коронарный синдром

Харченко М. С., Эрлих А. Д., Косенков Е. И., Масенко В. П., Грацианский Н. А.

Добавление уровня диастатина С к подсчету баллов по шкале гласе повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом11(6): 38-43

Кардиоренальный синдром

Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А., Прохорова Ю. В., Вышиванок В. А.

Кардиоренальные взаимоотношения у женщин переходного менопаузального периода11(3): 16-29

Пролапс митрального клапана

Мартынов А. И., Акатова Е. В., Николин О. П.

Результаты длительной терапии оротатом магния у пациентов с пролапсом митрального клапана11(2): 30-35

Метаболический синдром

Тишина Е. В., Мычка В. Б., Саидова М. А.

Комбинированная антигипертензивная терапия, основанная на моксонидине, у пациентов с метаболическим синдромом11(3): 36-46

Хроническая сердечная недостаточность

Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Чилингарян А. Л.

Сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на функциональные параметры правых отделов сердца и прогноз больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью11(6): 50-55

Структурно-функциональное поражение сосудов

Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А., Прохорова Ю. В., Вышиванюк В. А.

Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе11(4): 23-35

Сахарный диабет

Ратникова Л. А., Метельская В. А., Перова Н. В., Деев А. Д., Шальнова С. А.

Гендерные особенности взаимосвязи между фибринолитической активностью крови и наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа в когорте москвичей старше 55 лет11(4): 52-58

Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Мордовина А. Г., Морозова О. И., Рублева Е. В.

Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете11(4): 59-64

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 аутопсий11(5): 45-48

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

Прогностическое значение синкопе при тромбоэмболии легочной артерии11(5): 49-54

Цереброваскулярные заболевания

Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В., Ступин В. А., Болевич С. Б., Свищева С. П., Орлова А. С., Комаров А. Н., Орлов В. А.,

Аброськина О. В., Елисеев Е. В., Сохова О. А., Богатырева М. Д.

Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодифицита11(6): 44-49

Разное

Акимов Е. В., Гакова Е. И., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Смазнова О. В., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Избыточная масса тела в городской сибирской популяции — двенадцатилетние тренды11(3):58-61

Телкова И. Л.

Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор11(3): 62-69

Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Барбараш Н. А.

Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности д у здоровых лиц молодого возраста11(3): 70-76

Лечение

Агеев Ф. Т., Фофанова Т. В., Смирнова М. Д., Тхостов А. Ш., Нелюбина А. С., Кузьмина А. Е., Галанинский П. В.,

Кадушина Е. Б., Нуралиев Э. Ю., Хеймец Г. И.

Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения11(4): 36-41

Мычка В. Б., Кириллова М. Ю., Кузнецова И. В., Войченко Н. А., Федорович А. А., Балахонova Т. В., Прохорова Ю. В.,

Вышиванюк В. А.

Современная комбинированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе11(4): 42-51

Смежные проблемы кардиологии

Наумов А. В., Вышиванюк В. А., Верткин А. Л.

Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в пародонте у молодых людей с никотиновой зависимостью11(2): 70-75

Клинический случай

Шептулина А. Ф., Драпкина О. М., Корнеева О. Н.

Случай идиопатического рецидивирующего геморрагического перикардита11(6): 56-57

Клинические исследования и регистры

Гончарова Н. С., Казымылы А. В., Наймушин А. В., Моисеева О. М.

Современная терапия легочной артериальной гипертензии: анализ данных северо-западного регистра11(4): 79-84

Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П., Галевич А. С., Гуревич В. С., Дуляков Д. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д.,

Константинов В. О., Марцевич С. Ю., Панов А. В., Сергиенко И. В., Скибицкий В. В., Смоленская О. Г., Сусеков А. В.,

Тюрин В. П., Шалаев С. В., Манешина О. А., Бригида О. В. (от имени исследователей DYSIS)

Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования dysis)11 (4): 70-78

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 москвы11(5): 61-66

Мнение по проблеме

Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А., Сергиенко И. В., Драпкина О. М., Семенова А. Е., Уразалина С. Ж.

Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений11(3): 82-86

Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

Роль витамина d в развитии артериальной гипертензии11(3): 77-81

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В., Леоненко Н. В., Сметанин А. В.

Современные возможности оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией при применении зофеноприла11(4): 85-92

Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н.

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска11(2): 76-84

Кириченко Л. Л., Овсянников К. В., Федосеев А. Н., Шкляров А. М., Королев А. П.

Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции11(2): 85-89

Корнеева О. Н., Драпкина О. М.

Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина	11(6): 81-84
Мычка В. Б.	
Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами для лечения артериальной гипертонии	11(3): 87-92
Наполи К., Бруццессе Дж., Игнарро Л. Дж., Крими Э., де Нигрис Ф., Вильямс-Игнарро Ш., Либарди С., Соммесе Л., Фиорито К., Манчини Ф. П., Каччаторе Ф., Лигуори А.	
Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса «интима-медия» сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертонией	11(3): 93-101
Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иваннишина Т. В., Винницкая Н. Л.	
Роль ангиопротекции в лечении артериальной гипертензии: фокус на олесартан	11(5): 67-70
Оганов Р. Г., Трущелёв С. А.	
Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности	11(2): 90-95
Подзолков В. И., Брагина А. Е.	
Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия?	11(1): 79-84
Сулимов В. А., Мороз Е. В.	
Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца	11(6): 71-77
Таратухин Е. О.	
Эналаприл: новые возможности	11(5): 71-73
Таратухин Е. О.	
Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: место антагонистов рецепторов ангиотензина II	11(6): 78-80
Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.	
Патогенетическая терапия сердечной недостаточности: бета-адреноблокаторы	11(6): 68-70
Консенсус консультативного совета экспертов	11(1): 85-88

Обзоры литературы

Григорян С. В., Адамян К. Г., Азарпетян Л. Г.	
Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий (обзор)	11(5): 74-78
Волков В. П.	
Внезапная сердечная смерть и антипсихотические препараты (обзор иностранной литературы)	11(5): 79-82
Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Шептулина А. Ф.	
Статины и сахарный диабет: риск и польза.	11(6): 85-90
Михин В. П., Поздняков Ю. М., Хлебодаров Ф. Е., Кольцова О. Н.	
Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы	11(1): 96-103
Масон Р. П.	
Оптимальная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертонией и атеросклерозом: фокус на олесартана медоксимил	11(3): 102-112
Орлова Я. А., Макарова Г. В., Михайлов Г. В., Агеев Ф. Т.	
Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику	11(1): 89-95
Палаткина Л. О., Корнеева О. Н., Драпкина О. М.	
Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции	11(6): 85-88
Поддубская Е. А., Мамедов М. Н.	
Основы диагностики ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины	11(5): 83-89
Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.	
Старение сосудов: основные признаки и механизмы	11(4): 93-100

Реферативный обзор

Никорандил в клинической практике кардиолог.	11(1): 104
---	------------

Лекции

Александров А. А.	
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи	11(2): 96-103
Оганов Р. Г., Масленикова Г. Я.	
Гендерные различия кардиоваскулярной патологии	11(4): 101-104

Юбилей

К 75-летию со дня рождения академика РАМН Ростислава Сергеевича Карпова.	11(4): 111-112
Габинский Ян Львович	11(5): 92-89
Оганов Рафаэль Гегамович	11(6): 96
Аронов Давид Меерович	11(6): 97

Некролог

Маколкин Владимир Иванович.	11(5): 90-91
Шугушев Хасан Хаталович	11(6): 95

Информация

Всероссийская научно-практическая конференция “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” 17-18 мая 2012г. г. Москва, Московский международный Форум кардиологов 14-15 июня 2012г. г. Москва, Российский национальный конгресс кардиологов 3-5 октября 2012г. г. Москва	11(1): 105-111
Московский международный Форум кардиологов 14-15 июня 2012 г. г. Москва.	11(2): 104
Отчет о проведении XIII научно-образовательного форума «Кардиология 2012» 28 февраля — 1 марта 2012г в г. Москве	11(4): 105-106
I международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»: впечатления, итоги, перспективы	11(4): 107-108
Информационное письмо о Московском международном форуме кардиологов 26-28 марта 2013г. г. Москва	11(4): 109-110
Информация	11(5): 82, 89, 91
X российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии	11(6): 98
Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»	11(6): 99
Научно-практическая конференция с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013».	11(6): 100
Правила публикации авторских материалов в научно-практическом рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”	11(1): 112-114