

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

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

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — апрель 2008 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков

20847 — для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков

42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

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

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 1'2010

Основан в 2002 г.

Том 9

1'2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задионченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

Ю.В. Нежинский (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Ерченкова В.Е., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Недбайкин А.М., Деев А.Д., Серков В.К.

Эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертензии среди населения Брянской области: распространенность, информированность, лечение, эффективность

Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д., Евдокимова А.А., Оганов Р.Г.

Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции

Артериальная гипертензия

Абрашкина Е.Д., Орлов Р.Б., Шаалали Н., Шутемова Е.А., Назарова О.А., Пахрова О.А.

Гемореологические параметры у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена

Давидович И.М., Афонасков О.В., Староверова Ю.К. Суточный профиль артериального давления, показатели памяти и внимания у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией

Лусов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Байкова О.А., Ошнокова А.А.

Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии

Ишемическая болезнь сердца

Панаева Ш.Х., Колтунов И.Е.

Изучение клинической эффективности и безопасности ударно-волновой терапии у больных стабильной стенокардией

Адамян К.Г., Чилингарян А.Л., Тумасян Л.Р. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия при инфарктах миокарда различной локализации

Куликов А.Ю., Концевая А.В.

Фармакоэкономический анализ применения ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики первого инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией

Метаболические нарушения

Ишманова А.Р., Закирова А.Н., Карамова И.М., Янбаева С.М.

Влияние терапии рамиприлом и амлодипином на вазодилатирующую функцию эндотелия, метаболический профиль и течение артериальной гипертензии у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом

Разное

Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Николин О.П., Мартынов А.И.

Влияние терапии алпразоламом на качество жизни и синдром вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Content

Original articles

Epidemiology and Prevention

Erchenkova V.E., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Nedbaykin A.M., Deev A.D., Serkov V.K.

Arterial hypertension epidemiology in Bryansk Region: prevalence, awareness, treatment, and control

Tokareva Z.N., Mamedov M.N., Deev A.D., Evdokimova A.A., Oganov R.G.

Prevalence and specific features of metabolic syndrome in urban adult population

Arterial hypertension

Abrashkina E.D., Orlov R.B., Chaalali N., Shutemova E.A., Nazarova O.A., Pakhrova O.A.

Hemorheological parameters in patients with arterial hypertension and lipid metabolism disorders

Davidovich I.M., Afonaskov O.V., Staroverova Yu.K. Circadian blood pressure profile, memory and attention parameters in young men with arterial hypertension

Lusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V., Baykova O.A., Oshnokova A.A.

Hemodynamics, other cardiovascular parameters, and antihypertensive therapy effectiveness in primary arterial hypertension patients from various age groups

Coronary heart disease

Panaeva Sh.Kh., Koltunov I.E.

Clinical effectiveness and safety of shock wave therapy in patients with stable angina

Adamyan K.G., Chilingaryan A.L., Tumasyan L.R. Structural and functional remodelling of left atrium in various localizations of myocardial infarction

Kulikov A.Yu., Kontsevaya A.V.

Pharmacoeconomic evaluation of aspirin therapy in pharmaceutical prevention of the first acute myocardial infarction in patients with stable angina

Metabolic disturbances

Ishmanova A.R., Zakirova A.N., Karamova I.M., Yanbaeva S.M.

Ramipril and amlodipine therapy effects on endothelial vasodilatation, metabolic profile, and arterial hypertension course in women with postmenopausal metabolic syndrome

Miscellaneous

Akatova E.V., Sukhanova E.D., Nikolin O.P., Martynov A.I.

Alprazolam therapy effects on quality of life and vegetative dysfunction syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse

Искендеров Б.Г., Петрова Е.В., Максимов Д.Б.,
Каменева О.А.

Тревожные расстройства и качество жизни
у больных с искусственным водителем ритма
сердца

Хидирова Л.Д., Вохминцева Л.В., Маянская Н.Н.,
Маянская С.Д., Шарпов В.И.

Особенности воспалительной реакции
при экспериментальном некоронарогенном
метаболическом инфаркте миокарда

Многоцентровые клинические исследования

Карпов Ю.А.

Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн

Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В., Шальнова С.А.,
Калинина А.М., Сафарян А.С., Деев А.Д.

Результаты многоцентрового исследования
НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой
на предшествующей терапии артериальной
гипертонией

Мнение по проблеме

Маколкин В.И.

Возможно ли улучшение вторичной профилактики
ишемической болезни сердца?

Обзоры

Ермакова О.В., Кокурина Е.В., Кучерявая Н.Г.,
Бочкарева Е.В.

Антитромбоцитарная терапия при ишемической
болезни сердца

Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Плавунов Н.Ф.,
Филатов А.В., Орлов В.С., Филиппо Д.В.,
Терещенко С.Н.

Применение антигипертензивного препарата
комбинированного действия урапидила
в клинической практике

Юбилеи

К 70-летию со дня рождения академика
Лео Антоновича Бокерии

Информация

Информационное письмо

Новый алгоритм антиангинальной терапии
больных стабильной стенокардией

План мероприятий Всероссийского научного
общества кардиологов на 2010 год

Информационное письмо

Российский национальный конгресс кардиологов
5-7 октября 2010г, г. Москва

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

69

Iskenderov B.G., Petrova E.V., Maksimov D.B.,
Kameneva O.A.

Anxiety disorders and quality of life in patients with an
implanted pacemaker

74

Khidirova L.D., Vokhmintseva L.V., Mayanskaya N.N.,
Mayanskaya S.D., Sharapov V.I.

Inflammatory reaction in experimental non-coronary
metabolic myocardial infarction

Multi-centre clinical trials

Karpov Yu.A.

ORIGINAL Programme: study background and design

86

Oganov R.G., Nebieridze D.V., Shalnova S.A.,
Kalinina A.M., Safaryan A.S., Deev A.D.

Results of the multi-centre study NOCTURN-2
in patients with arterial hypertension, uncontrolled
by previous pharmaceutical therapy

Clinical opinion

Makolkin V.I.

Could secondary prevention of coronary heart disease
be more effective?

Reviews

97

Ermakova O.V., Kokurina E.V., Kucheryavaya N.G.,
Bochkareva E.V.

Anti-platelet therapy in coronary heart disease

107

Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R., Plavunov N.F.,
Filatov A.V., Orlov V.S., Filippo D.V., Tereshchenko S.N.

Clinical use of a combined-action antihypertensive
medication urapidil

Jubilee

113

Academician Leo A. Bokeria: 70th anniversary

Information

115

Information Letter

New algorithm of anti-anginal therapy in patients with
stable angina

118

Society of Cardiology of the Russian Federation: events
in 2010

119

Information Letter

Russian National Cardiology Congress, October 5-7th
2010, Moscow

122

Authorised materials: rules for publishing
in “Cardiovascular Therapy and Prevention” journal

Эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертензии среди населения Брянской области: распространенность, информированность, лечение, эффективность

В.Е. Ерченкова¹, В.В. Константинов^{2*}, Т.Н. Тимофеева², А.М. Недбайкин¹, А.Д. Деев², В.К. Серков¹

¹Брянский областной кардиологический диспансер. Брянск, Россия; ²ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Arterial hypertension epidemiology in Bryansk Region: prevalence, awareness, treatment, and control

V.E. Erchenkova¹, V.V. Konstantinov^{2*}, T.N. Timofeeva², A.M. Nedbaykin¹, A.D. Deev², V.K. Serkov¹

¹Bryansk Region Cardiology Dispanser. Bryansk, Russia; ²Sate Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить динамику эпидемиологической ситуации в отношении АГ среди городского и сельского населения в возрасте 19-64 лет Брянской области; оценить информированность больных о наличии АГ; охват лечением и его эффективность в условиях практического здравоохранения области.

Материал и методы. Материалом были случайные репрезентативные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 19-64 лет, проживающего в городах и селах Брянской области. Формирование выборок проводилось в 3 этапа: выбор поликлиник и ЦРБ, врачебных участков и домохозяйств (квартир). На первом этапе обследована случайная выборка из городского и сельского населения численностью 2435 чел. и откликом 78%, на третьем этапе — выборка численностью 1909 чел. и откликом > 70%. Данные обследования заносились в единую учетную форму — 140-1/у. Исследование выполнено в рамках целевой Федеральной программы и приказа Минздравсоцразвития РФ.

Результаты. Распространенность АГ среди мужчин и женщин села и города составила: 25,9% и 35,4%; 30% и 38,6% соответственно. Информированность в городе и селе колебалась: 87,5% — 90,4% и 86,6% — 94,6%. Лечились по поводу АГ в селе и городе: 60,3% — 76,8% и 77,5% — 82,9%. Эффективно контролировали уровень АД в селе и городе: 14,3% — 13,8% и 10,1% — 29,8%. Среди антигипертензивных препаратов чаще используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, затем диуретики, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция: 59,0%—64,1%; 34,8%—37,0%; 12,8%—31,6% и 10,5%—12,4% соответственно.

Заключение. Среди городского населения Брянской области более чаще распространена АГ, более высокие: информированность больных АГ, охват лечением и, особенно, более высокая эффективность лечения в динамике за 4 года.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, репрезентативная выборка, эффективность лечения.

Aim. To study the dynamics of arterial hypertension (AH) epidemiology in urban and rural population of Bryansk Region, aged 19-64 years. To evaluate AH awareness, treatment, and control in the local healthcare settings.

Material and methods. Random representative samples of the urban and rural Bryansk Region population - men and women aged 19-64 years - were selected. The study sample was constructed in three stages: selection of polyclinics and central regional hospitals; selection of healthcare catchment areas; and selection of households (flats). At the first stage, a random urban and rural sample of 2345 people (response rate 78%) was examined; at the third stage, a sample of 1909 individuals (response rate >70%) was examined. The data were collected using a unified registration form (140-1/u). The study was performed as a part of the Target Federal Program, Ministry of Health.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: vkonstantinov@gnicpm.ru
тел.: 8(4832)74-04-45

[¹Ерченкова В.Е. — врач-кардиолог высшей категории, ²Константинов В.В. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологических исследований, ²Тимофеева Т.Н. — ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологических исследований, ¹Недбайкин А.М. — главный врач, ²Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологических исследований, ¹Серков В.К. — зам. главного врача по организационно-методической работе].

Results. In rural men and women, AH prevalence was 25,9% and 35,4%, while in their urban peers, it was 30% and 38,6%, respectively. The respective levels of AH awareness in urban and rural participants varied from 87,5% to 90,4%, and from 86,6% to 94,6%. In rural and urban samples, AH treatment percentages were 60,3%-76,8% and 77,5%-82,9%, respectively. Effective blood pressure control was achieved in 14,3%-13,8% and 10,1%-29,8% of rural and urban AH patients, respectively. The most popular antihypertensive medications were ACE inhibitors (59,0%–64,1%), diuretics (34,8%–37,0%), beta-adrenoblockers (12,8%–31,6%), and calcium antagonists (10,5%–12,4%).

Conclusion. The urban population of Bryansk Region demonstrated higher levels of AH prevalence, awareness, treatment, and especially control throughout the four-year follow-up period.

Key words: Arterial hypertension, representative sample, treatment effectiveness.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют за собой первенство в большинстве стран мира в связи с высокой стойкой инвалидностью и смертностью среди трудоспособной части населения, что наносит значительный экономический ущерб [1-5]. По материалам ряда исследований артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), заболеваний периферических сосудов, почечной недостаточности и основной причиной смерти населения [6,7]. Среди населения России распространенность АГ является одной из самых высоких в мире и составляет ~ 40% [8,9]. Цель исследования — изучить динамику эпидемиологической ситуации по АГ среди городского и сельского населения в возрасте 19–64 лет Брянской области; оценить информированность больных в отношении АГ, качество ее лечения и его эффективность в условиях практического здравоохранения области.

Исследование выполнено в рамках целевой Федеральной программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации на 2002–2008 гг.” и приказа Минздрава №440 от 16.09.2003 г. “О разработке системы мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с артериальной гипертонией, среди населения 19–64 лет Российской Федерации”.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования случайных репрезентативных выборок из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 19–64 лет, проживающего в городах и селах Брянской области.

Выборки формировали по единому методу для всех сотрудничающих региональных центров России, утвержденному приказом МЗ РФ №440 от 16.09.2003, в три этапа, включавших последовательно: случайный отбор поликлиник и центральных районных больниц (ЦРБ) — первичная выборочная единица (ПВЕ); врачебные участки, обслуживающие не менее 1,5–2,5 тыс. населения, — вторичная выборочная единица (ВВЕ) и домохозяйства (квартиры) — третичная выборочная единица (ТВЕ). Под домохозяйством понимали группу лиц (не обязательно родственников), ведущих общее хозяйство и проживающих по одному адресу. Обследованию подлежали все взрослые лица отобранных домохозяйств (квартир) в возрастном диапазоне 19–64 лет.

Расчет объема выборки для Брянской области.

Население Брянской области на 01.01.2004г составляло 1 млн. 290 тыс. 690 человек (чел.). Из общего списка районных поликлиник или ЦРБ в сельской местности случайным образом на первом этапе были отобраны 10 ПВЕ. В каждой ПВЕ случайным образом отбиралось по 4 врачебных участка — ВВЕ. С каждого врачебного участка случайно отбирали по 40 домохозяйств (квартир). Расчет: $10 \text{ ПВЕ} \times 4 \text{ ВВЕ} \times 40 \text{ ТВЕ} = 1600$ домохозяйств (квартир) на область. Поскольку в каждом домохозяйстве живет, как правило, 1 семья, которая состоит не менее чем из 2 взрослых чел. в возрасте 19–64 лет. При обследовании 1600 домохозяйств объем сформированной выборки на первом этапе составил 3200 чел., из которых были обследованы 2435 чел., что составило 76,1% отклика. На третьем этапе выборка формировалась по такому же принципу: $10 \text{ ПВЕ} \times 4 \text{ ВВЕ} \times 30 \text{ ТВЕ}$, что составило 1200 домохозяйств или 2400 чел. Обследовано 1909 лиц. Отклик составил 79,5%. Больший по численности объем выборки на первом этапе связан с тем, что она служит основой для проспективного наблюдения: ежегодная регистрация жизненного статуса, частоты новых случаев АГ и случаев смерти на период до 2011г. Более подробное формирование выборки и методы обследования описаны для всех участников программы в ранее опубликованных работах [10–12]. Обследование случайных выборок проводилось в динамике трижды (2004–2005, 2005–2007 и 2007–2008 гг.) обученным медицинским персоналом (врачи, фельдшеры, медсестры). В настоящей работе представлены результаты только первого и третьего исследований. Данные в отношении информированности больных о наличии АГ, приеме антигипертензивных препаратов (АГП) и инвалидности выяснялись при опросе обследуемых. Результаты обследования популяций на каждом этапе регистрировались в специально разработанной учетной форме 140-1/у, утвержденной приказом МЗРФ №440 от 16.09.2003. В форме учитывались следующие параметры: идентификационный номер, паспортные данные — ФИО, адрес, телефон, код территории (ОКАТО), возраст, пол, образование, профессия, наличие инвалидности, связанной с ССЗ. Регистрировались следующие ФР: сведения о курении, употреблении алкоголя, физической активности (ФА), концентрации в крови общего холестерина (ОХС). Сведения о концентрации в сыворотке крови ОХС и креатинина выкопировывались из амбулаторной карты и включались в том случае, если были получены в течение последнего года; в противном случае считалось, что результат отсутствует. Антропометрические параметры включали измерение роста и веса. Вопросник о наличии АГ содержал: осведомленность пациента по АГ, прием АГП с указанием класса. При обследовании уровень АД измеряли дважды на правой руке. При оценке результатов учитывали средние значения двух измерений. Частота пульса регистрировалась за 30 с. Анализировали

Таблица 1

Распространенность АГ среди мужчин и женщин 19-64 лет и осведомленность больных в отношении АГ в городах и селах Брянской области в динамике (2004-2008 гг.)

Выборки	Мужчины				Женщины				Оба пола			
	Городские		Сельские		Городские		Сельские		Городские		Сельские	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1-я	693	35,6	255	25,4	1064	37,7	423	30,4	1757	36,8	678	28,0
3-я	637	35,2	76	27,5	1114	39,4	82	29,7	1751	39,1	158	26,2
Всего	1330	35,4	331	25,9	2178	38,6	505	30,3	3508	37,7	836	27,6

поражение органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированные клинические состояния (АКС): гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), наличие ретинопатии и других сосудистых поражений; наличие ИБС, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), сахарного диабета (СД), болезней почек и почечной недостаточности. Диагноз включал: степень (ст.) АГ и ст. риска с учетом ПОМ и АКС по системе Европейского бюро ВОЗ – SCORE. Для больных АГ оценивалась эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) с учетом целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.). Учитывался объем профилактических мероприятий для лиц с АГ в отношении табакокурения, питания и ФА. В ходе исследования постоянно проводился контроль качества выполнения программы. Результаты обследования передавались в Федеральный центр сбора и накопления данных (ГНИЦ ПМ).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SAS версии 6.2. в лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ. В таблицах 1, 2 и 3 представлены стандартизованные по возрасту данные. В качестве стандарта использовали население Европы.

Результаты

В таблице 1 представлены данные о распространенности АГ среди городского и сельского населения в динамике за 4 года. Среди мужчин как городского, так и сельского населения распространенность АГ практически не изменилась: 35,6% и 35,2%; 25,4% и 27,5% соответственно. Однако в обследованных выборках и в целом распространенность АГ была существенно выше среди мужчин в городах – 25,9% и 35,4% соответственно ($p < 0,01$). Распространенность АГ среди женщин города также была существенно выше, чем на селе – 30,3% и 38,6% соответственно ($p < 0,01$). Следует отме-

тить, что независимо от места проживания распространенность АГ была выше среди женщин, как села, так и города ($p < 0,01$). В целом среди городского населения обоего пола распространенность АГ за время наблюдения незначительно повысилась – 36,3% и 39,2% ($p < 0,05$) и была существенно выше, чем на селе – 37,7% и 27,6% соответственно ($p < 0,01$).

В таблице 2 представлены данные, характеризующие информированность больных в отношении АГ, охват лечением и его эффективность. Информированность больных мужчин о наличии АГ в сельской местности и городе в первой выборке была практически одинакова: 90,2% и 93,5%. Однако в выборке через 4 года информированность среди мужчин, как на селе, так и в городе несколько понизилась (разница незначима). Среди женщин сельской местности информированность в отношении АГ практически не изменилась, тогда, как среди женщин города информированность повысилась – 83,1% и 91,4% соответственно ($p < 0,05$). В целом за время наблюдения среди сельского и городского населения Брянской области информированность понизилась ($p < 0,05$).

В этой же таблице представлены данные, характеризующие охват лечением больных АГ и его эффективность. Охват лечением больных АГ мужчин города практически не изменился ($p > 0,05$), однако охват лечением женщин города больных АГ существенно возрос – 80,6% и 89,8% соответственно ($p < 0,001$). В целом за время наблюдения охват лечением больных АГ в городе и на селе достоверно увеличился ($p < 0,01$).

Таблица 2

Информированность, охват лечением и эффективно лечатся больные АГ мужчины и женщины 19-64 лет, проживающие в городах и селах Брянской области в динамике (2004-2008 гг.)

Показатели	Выборки	Мужчины				Женщины				Оба пола			
		Городские		Сельские		Городские		Сельские		Городские		Сельские	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Осведомленность	1-й	267	93,5	71	90,2	509	83,1	132	95,9	776	90,4	203	94,6
	3-й	237	83,9	24	79,3	491	91,4***	30	91,8	728	87,5*	54	86,6*
	Всего	504	89,0	95	87,4	1000	87,2	162	95,1	1504	89,0	257	92,9
Охват лечением	1-й	267	75,5	71	51,8	509	80,6	132	74,6	776	77,5	203	60,3
	3-й	37	75,1	24	70,5	491	89,8**	30	81,7	728	82,9**	54	76,8*
	Всего	504	75,3	95	56,5	1000	85,2	162	75,9	1504	80,1	257	63,7
Эффективно лечатся	1-й	267	7,4	71	17,9	509	16,1	132	14,6	776	10,1	203	14,3
	3-й	237	33,0**	24	15,5	491	27,2***	30	10,1	728	29,8***	54	13,8
	Всего	504	19,4	95	17,3	1000	21,5	162	13,7	1504	19,6	257	14,2

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3

Частота применения ИАПФ и АК для лечения больных АГ мужчин и женщин 19-64 лет, проживающих в городах и сельской местности Брянской области в динамике (2004-2008 гг.)

Препараты		Мужчины				Женщины				Оба пола			
		Городские		Сельские		Городские		Сельские		Городские		Сельские	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ИАПФ	1-й	267	53,3	71	37,6	509	64,3	132	49,7	776	59,1	203	42,8
	3-й	237	51,6	24	52,0	491	68,3	30	74,1*	728	59,0	54	64,1**
	Всего	504	52,5	95	41,2	1000	66,3	162	54,2	1504	59,0	257	47,3
АК	1-й	267	11,5	71	5,2	509	13,8	132	5,7	776	12,0	203	4,9
	3-й	237	6,0	24	19,7*	491	13,2	30	6,3	728	10,5	54	12,4**
	Всего	504	8,9	95	8,9	1000	13,5	162	5,8	1504	11,3	257	6,5
β-АБ	1-й	267	36,1	71	9,4	509	31,5	132	15,0	776	34,2	203	10,6
	3-й	237	36,1	24	12,0	491	30,1	30	10,1	728	31,6	54	12,8
	Всего	504	36,1	95	10,2	910	30,7	162	14,1	1504	32,9	257	11,1
Д	1-й	267	30,3	71	10,9	509	44,2	132	24,0	776	37,5	203	16,3
	3-й	237	30,2	24	26,8*	491	36,3	30	44,6*	728	34,8	54	37,0**
	Всего	504	30,3	95	14,9	910	44,3	162	27,8	1504	36,2	257	23,2

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

За прошедшее время среди больных АГ мужчин города доля эффективно контролируемых уровень АД увеличилась в 4,5 раза — 7,4% и 33,0% ($p < 0,001$), а среди больных АГ женщин города доля эффективно контролировавших уровень АД увеличилась в 1,7 раза — 16,1% и 27,2% ($p < 0,01$). Среди больных АГ мужчин и женщин села показатель эффективности лечения практически не изменился ($p > 0,05$). В целом среди городского населения доля больных АГ, эффективно контролировавших уровень АД, была в 2,1 раза выше таковой среди сельского населения ($p < 0,01$).

Проанализировано применение современных АГП в динамике среди мужчин города и села Брянской области.

Частота использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) для лечения больных АГ мужчин и женщин города практически не изменилась ($p > 0,05$), но применение их больными АГ мужчинами в городе было реже, чем женщинами — 52,5% и 66,3% соответственно ($p < 0,01$). Среди больных АГ мужчин села частота использования ИАПФ увеличилась на уровне тенденции ($t = 1,4$), тогда как у женщин села разница была достоверна — 49,7% и 74,1% ($p < 0,01$). В целом частота применения ИАПФ среди населения города не изменилась ($p > 0,05$), тогда как среди сельского населения частота использования ИАПФ существенно возросла ($p < 0,01$).

Среди больных АГ мужчин села частота применения антагонистов кальция (АК) на третьем этапе увеличилась в 3,8 раза — 5,2% и 19,7% ($p < 0,03$), тогда как среди мужчин города больных АГ применение АК практически не изменилось ($p > 0,05$). Среди больных АГ женщин города и села частота использования АК также практически не изменилась. В целом, применение препаратов этого класса среди городского населения не изменилось, тогда как среди сельского населения увеличилось в 2,5 раза — 4,9% и 12,4% ($p < 0,05$).

Среди больных АГ мужчин и женщин города и села частота назначения β-адреноблокаторов (β-АБ) за прошедшее время практически не изменилась. Однако обращает на себя внимание более высокая частота применения β-АБ среди больных АГ города, как на первом, так и на последнем этапах: в 2,8 раза выше, чем в селах — 11,1% и 32,9% ($p < 0,001$).

Среди больных АГ мужчин города частота назначения диуретиков (Д) не изменилась — 30,3% и 30,2% ($p > 0,05$), тогда как среди женщин города применение Д для лечения АГ существенно понизилось ($p < 0,05$). Среди больных АГ мужчин и женщин, проживающих в сельской местности, частота использования Д при лечении АГ увеличилась в 2,2 раза — 16,3% и 37,0% ($p < 0,02$).

Обсуждение

В настоящем исследовании стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди жителей села и города колебалась на первом этапе программы от 28,0% до 36,3% и от 26,2% до 39,2% — на третьем этапе. Сравнивая результаты исследования в других регионах РФ, выполненных в 2003-2004 и 2005-2007 гг., следует отметить, что частота АГ в популяциях настоящего исследования была несколько ниже [12,13]. Более высокая частота АГ была отмечена в Москве в ходе 15-летнего проспективного исследования мужчин и женщин 20-74 лет, а также при обследовании национальной выборки из населения России и жителей Тюмени, Томска, а также среди населения Турции и, особенно, населения Испании [3,8,14-19]. Более низкая частота АГ наблюдалась у мужчин и женщин Якутска и Тверской области [20-22]. Близкие данные, касающиеся распространенности АГ (38,6%), были отмечены у мужчин и женщин г. Милана [23]. Информированность больных мужчин и женщин о наличии АГ в исследовании вначале составляла $> 90\%$, однако за время наблюдения осведомленность среди

мужчин больных АГ понизилась, тогда, как среди больных АГ женщин не изменилась. В целом по России осведомленность о наличии АГ среди больных мужчин города и села не изменилась, тогда, как среди женщин увеличилась [12,13,24]. Довольно высокая информированность населения была отмечена среди мужчин и женщин, проживающих в 4 городах Московской области [14,25]. Имеются данные о том, что информированность населения о наличии АГ зависит от уровня образования населения. В Тюмени среди лиц с начальным образованием осведомленность составила 42,5%, тогда как у лиц с высшим образованием — 86,3% [26].

В настоящем исследовании чаще лечились больные АГ женщины, проживающие как в городе, так и на селе. Несколько меньший охват лечением больных АГ наблюдался среди мужчин города и еще меньше — среди мужчин села. Следует отметить, что среди мужчин города охват лечением за время исследования не изменился, в то время как у мужчин села охват лечением за прошедшее время увеличился на 18,7% ($p<0,01$). Среди больных АГ женщин села и города за прошедшее время охват лечением увеличился на 7,1% и 9,3% соответственно ($p<0,01$). Более низкий охват лечением мужчин и женщин наблюдался при обследовании национальной выборки [8,24]. При оценке результатов первого этапа программы установлено, что лечение получали 59,4% больных АГ. Причем, более высокие показатели имели место в Южном Федеральном округе (72,5%), тогда как в Уральском ФО лечение получали только 35,1% больных АГ [24]. Более низкий охват лечением больных АГ и его контроль были отмечены в Москве еще в самом начале текущего столетия [27]. По результатам второго этапа программы охват лечением больных в других городах за 3 года существенно возрос [13]. Что касается эффективности лечения больных АГ, то в представленном исследовании она увеличилась за прошедший период среди мужчин и женщин города с 7,4% до 33% и с 16,1% до 27,2% соответственно ($p<0,01$), тогда как среди мужчин и женщин сельской местности эффективность лечения практически не изменилась. На третьем этапе выполнения целевой программы в Брянской области установлено, что население городов в 2 раза эффективнее контролирует уровень АД, чем на селе. По материалам второго этапа выполнения программы за прошедшее время эффективность лечения мужчин больных АГ в других городах увеличилась в целом на 3,7%, тогда как среди женщин практически не изменилась [13]. По материалам целевой федеральной программы эффективно контролируют уровень АД мужчин в 20,5% случаев, женщины — в 22,5% [12,24]. Среди мужчин и женщин наиболее высокие показатели эффективности отмечены в Сибирском ФО и Уральском ФО [24]. По данным литературы более высокие показатели эффективного контроля АД наблюдаются в Италии, США [23,28], тогда как среди населения Турции эффективно контролируют уровень АД только 8,1% больных АГ [18].

Среди АГП, применяемых для лечения больных АГ первое место занимают ИАПФ: среди мужчин города и села их назначают в 51,6–53% случаев; среди женщин города и села — в 68,3% и 74,1%. По данным целевой федеральной программы у больных АГ первое место по частоте применения АГП также принадлежит ИАПФ. Аналогичные данные наблюдали и в других региональных центрах, участвующих в целевой программе [12,13]. По данным Федеральной целевой программы третье и четвертое место занимают β -АБ и АК [12,13]. Однако в Италии ИАПФ больным АГ назначают только в 14% случаев, тогда как Д используют у 35%–37% [23]. По данным исследования в Италии, β -АБ были наиболее частыми (30%) АГП, назначаемыми больным АГ, тогда как АК использовали только у 7% больных АГ [23].

Таким образом, распространенность АГ в Брянской области выше среди мужчин и женщин в городах. Осведомленность о наличии АГ более высокая среди женщин, проживающих в городах и сельской местности. Охват лечением более высокий среди мужчин и женщин города. Более эффективно контролируют уровень АД мужчины и женщины, проживающие в городе. Показатель эффективности лечения больных АГ среди городского населения существенно возрос, тогда как среди сельского — практически не изменился. Среди АГП на первом месте по их назначению находятся ИАПФ. Более часто их применяют женщины города и села. На втором месте — β -АБ. Среди мужчин и женщин города их принимают в 3 раза чаще, чем на селе. Далее следуют Д, которые чаще используют женщины, проживающие в городах и селах. Реже других препаратов принимают АК.

Выводы

Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди населения в возрасте 19–64 лет Брянской области за 4 года в городе увеличилась с 36,3% до 39,2%, тогда как в селе практически не изменилась (28,0% — 26,2%). Распространенность АГ в целом более высокая среди женского населения в городах и селах.

Информированность больных АГ мужчин в городе и селе в отношении АГ была ниже (70,5% и 75,1%), чем среди женщин, проживающих в селах и городах (81,7% и 89,8%).

За время наблюдения стандартизованный по возрасту показатель, характеризующий эффективность лечения больных АГ увеличился среди городского населения с 10,1%, до 29,8%, тогда как среди сельского практически не изменился (14,3% и 13,8%). Более высокий показатель эффективности лечения больных АГ мужчин и женщин наблюдался в городах (27,2% и 33,0%).

Среди АГП при лечении больных АГ в Брянской области первое место занимают ИАПФ: на первом этапе их назначали в 55,7%, на третьем — в 59,3% случаев. На первом этапе среди мужчин сел и городов ИАПФ использовались в 37,6% и 53,3%, на последнем — в 52,0% и 51,6%. Более часто ИАПФ назначали больным

АГ женщинам города и села: 68,3% и 74,1% случаев. Второе место по частоте назначения занимают Д. Их чаще назначают больным АГ города, чем села (36,2% и 23,2%).

На третьем и четвертом местах были β -АБ и АК, которые назначали в целом в 31,2% и 12,4% случаев, соответственно. β -АБ применяли чаще при лечении больных АГ женщин и мужчин в городе — 30,7% и 36,1%. Реже вышеназванных препаратов при лечении больных АГ использовали АК. На первом этапе их при-

меняли в городе в 12,0%-10,5% больных АГ, в селе — 4,9%-12,4%.

На последующих этапах выполнения целевой Федеральной программы практическому здравоохранению области необходимо усилить работу, особенно среди сельского населения, направленную на повышение образовательного уровня пациентов в отношении АГ, ФР и заболеваний, сопутствующих АГ, риска осложнений и пользы немедикаментозного и постоянного медикаментозного лечения АГ.

Литература

1. Чазов Е.И. Итоги, задачи перспективы развития кардиологии и кардиологической службы. Сов здравоохран 1982; 5: 3-10.
2. Чазов Е.И. Будущее кардиологии в свете успехов медицинской науки. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч.1: 6-9.
3. Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца (профилактика, диагностика, лечение). МПЦ-1997.
4. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системе транспорта липидов и обмена углеводов. РКЖ 2001; 5: 16-20.
5. Kannel WP, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy DE. Prevalence, incidence, prognosis? And predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 182: 2N-9. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study Am J Hypertens 2000; 13 (Suppl 1): S3-S10.
6. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, et al. Systolic blood pressure and mortality. Lancet 2000; 355: 175-80.
7. Alderman MH. Measures and meaning of blood pressure. Lancet 2000; 355: 159.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забот о здоровье 2001; 2: 3-7.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 4-9.
10. Константинов В.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Методические аспекты мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии среди населения Российской Федерации в ходе выполнения целевой Федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008 гг.". Кардиоваск тер профил 2007; 6(2): 66-70.
11. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профил 2005; 4(6) ч.1: 66-70.
12. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003-2004 гг.), проведенного в рамках Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации. Москва 2005".
13. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.), проведенного в рамках Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации. Москва 2008".
14. Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. и др. Рост факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по результатам проспективного (15-летнего) популяционного исследования организованной московской популяции. От исследований к клинической практике. Сб. тез. Российск. нац. конгресс кардиологов. С.-Петербург 2002; 60.
15. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина 2002; 2: 10-5.
16. Акимов Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Социальный градиент в Тюмени. Точка зрения кардиолога. Тюмень ООО "РГ "Проспект" 2005.
17. Трубаева И.А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25-64 лет среднеурбанизованного города Западной Сибири. Автореф дисс докт мед наук. Томск 2008.
18. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. Prevalence, Awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertension 2005; 23; 10: 1817-23.
19. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, et al. Hypertension management in elderly population of Spain. J Hypertension 2006; 20: 2157-64.
20. Иванов К.И. Клинико-эпидемиологическая ситуация сердечно-сосудистых заболеваний в республике Саха (Якутия). Автореф дисс докт мед наук. Ростов-на-Дону 2006.
21. Иванов К.И., Климова Т.Н., Алексеев В.П., Кривошапкин В.Г. Особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца и ее факторы риска в Якутии. Якутск 2008; 136 с.
22. Волков В.С., Платонов Д.Ю. - Контроль артериальной гипертензии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования). Кардиология 2001; 9: 22-5.
23. Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood-pressure control in the hypertensive population. Lancet 1997; 349: 454-7.
24. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 45-50.
25. Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. Социально-экономический статус и сердечно-сосудистая система. Популяционное, 5-летнее, проспективное исследование. Тез. Российск нац. конгресса кардиологов. Томск 2004; 73.
26. Акимов Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в различных социальных группах открытой популяции Тюмени. Профил забот о здоровье 2006; 4: 33-7.
27. Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А. и др. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужского и женского населения Москвы с 1984 по 2001 год. Профил забот о здоровье 2002; 4: 15-9.
28. The seventh report of joint National Committee on Prevention/ Evaluation/ Detection and Treatment of High Blood Pressure/ The JNS 7 Report. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.

Поступила 14/04-2009

Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции

З.Н. Токарева, М.Н. Мамедов*, А.Д. Деев, А.А. Евдокимова, Р.Г. Оганов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий

Prevalence and specific features of metabolic syndrome in urban adult population

Z.N. Tokareva, M.N. Mamedov*, A.D. Deev, A.A. Evdokimova, R.G. Oganov

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies

Цель. Изучить распространенность и особенности клинической симптоматики метаболического синдрома (МС) в случайной выборке взрослого населения отдельно взятого города.

Материал и методы. Методом случайной выборки в исследование были включены 749 мужчин и 1051 женщина в возрасте 30-69 лет ($n=1800$). Полностью обследование завершили 620 мужчин и 950 женщин ($n=1570$) – 87,2% от исходного числа респондентов. Все респонденты опрошены по стандартному вопросу; у всех определены антропометрические показатели, артериальное давление (АД), уровень липидов крови, гликемия натощак и через 2 часа после нагрузки.

Результаты. По критериям NCEP АТР III МС выявлен у 314 человек (20,6%), по критериям МФД МС – у 447 (28,5%) ($p<0,0001$). В целом, среди женщин МС встречается в 2 раза чаще. С возрастом среди мужчин и женщин число лиц с МС увеличивается. Наибольшее число пациентов с МС имеют три его компонента (61,5%), у 28,7% пациентов выявлены 4 компонента МС, тогда как полный МС обнаружен у 9,8% обследованных. Компоненты МС встречаются в следующей последовательности: 68,8% – низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, 65,3% – гипертриглицеридемия, 65% – абдоминальное ожирение (АО) по критериям АТР III, 65% – АГ и 45,2% – гипергликемия. Каждый третий респондент с МС на момент обследования имел те или иные клинические проявления атеросклероза, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз и атеросклероз сосудов головного мозга.

Заключение. Среди лиц трудоспособного возраста МС встречается в 20% случаев. Наиболее частыми его компонентами являются дислипидемия, АГ и АО. На момент обследования у каждого третьего пациента имели место различные варианты сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, распространенность, сердечно-сосудистый риск.

Aim. To study the prevalence and specific clinical features of metabolic syndrome (MS) in a random sample of urban adult population.

Material and methods. In total, 1800 participants were randomly selected: 749 men and 1051 women, aged 30-69 years. The study protocol was completed by 1570 subjects: 620 men and 950 women (response rate 87,2%). All participants underwent standard questionnaire survey, anthropometry, and the measurement of blood pressure (BP), blood lipids, and blood glucose (fasting glycemia and glycemia at 2 hours after oral glucose tolerance test).

Results. According to the NCEP ATP III criteria, MS was registered in 314 participants (20,6%), and according to the IDF criteria – in 447 (28,5%; $p<0,0001$). On average, MS was twice as prevalent in women as in men. In both genders, advanced age was associated with increasing MS prevalence. The majority of the participants had three MS components (61,5%). Four MS components were registered in 28,7%, and all the components were observed in 9,8%. The most prevalent MS component was low level of high-density lipoprotein cholesterol (68,8%), followed by hypertriglyceridemia (65,3%), abdominal

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: mmamedov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627-03-95

[Токарева З.Н. – главный специалист по профилактике Минздрава Чувашии, Мамедов М.Н. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории прогнозирования и оценки сердечно-сосудистого риска, Деев А.Д. – руководитель лаборатории биостатистики, Евдокимова А.А. – главный терапевт Минздрава Чувашии, Оганов Р.Г. – директор].

obesity by ATP III criteria (65%), arterial hypertension, АН (65%), and hyperglycemia (45,2%). Each third respondent with MS demonstrated clinical manifestations of atherosclerosis, such as coronary heart disease, myocardial infarction in anamnesis, peripheral or cerebrovascular atherosclerosis.

Conclusion. Among this working-age population, MS prevalence was 20%. The most common MS components included dyslipidemia, АН, and abdominal obesity. Each third MS patient had various manifestations of cardiovascular pathology.

Key words: Metabolic syndrome, prevalence, cardiovascular risk.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенным в последние 20 лет в популяции взрослых лиц, сахарный диабет (СД), ожирение (Ож), дислипидемия (ДЛП) и артериальная гипертензия (АГ) встречаются в сочетании [1]. В 1988г американский ученый Reaven G выдвинул теорию о синдроме инсулинорезистентности (ИР), суть которого состоит в том, что вышеуказанные нарушения имеют тесную патогенетическую связь [2]. Было показано, что ИР/гиперинсулинемия являются пусковым механизмом каскада метаболических нарушений. Проведено ~ 10 проспективных исследований, свидетельствующих о том, что ИР служит независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Позже в исследовании Botnia Study также было показано, что у пациентов с метаболическим синдромом (МС) риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза выше по сравнению с лицами без МС [3]. С появлением критериев III отчета NCEP, 2001 (National Cholesterol Education Program) в различных странах мира были выполнены широкомасштабные эпидемиологические исследования по выявлению МС [4]. Обзор литературных данных показывает, что в целом во взрослой популяции МС присутствует у 10-25% [5-7]. Клинические проявления МС имеют возрастные, гендерные и этнические особенности. Например, в США доминирующим компонентом МС служит ожирение, в Европе – ДЛП, а в африканских странах – АГ [1].

В России популяционные исследования по распространенности МС малочисленны. Существуют несколько публикаций, посвященных фрагментарному изучению МС в популяции и в отдельных группах [8]. Тем не менее, для разработки эффективных мер по диагностике, лечению и профилактике МС необходимы сведения о его распространенности в популяции, а также об особенностях его клинической симптоматики.

Целью настоящего исследования является изучение распространенности и особенностей МС в случайной выборке взрослого городского населения (г. Чебоксары, Чувашия).

Материал и методы

Работа выполнена в рамках плановой программы ГНИЦ профилактической медицины и Минздрав-соцразвития Чувашии.

Формирование выборки. Для выполнения этой работы сформирована группа исследователей методом случайной выборки – участковые терапевты и врачи общей практики в количестве 30 чел. Согласно протоколу на каждом из 30 врачебных участков методом случайной выборки отобраны

по 60 респондентов, всего 1800 чел. (749 мужчин и 1051 женщин) в возрасте 30-69 лет. В целом, отклик на исследование составил 88,7%.

На первом этапе по стандартной анкете, включающей семейный анамнез, наследственность, статус курения, потребление алкоголя, уровень физической активности (ФА), характер питания, опросник Роуза, психологический и диабетический статусы, опрос по течению АГ и сопутствующим заболеваниям, принимаемым лекарствам были опрошены 1718 человек. В дальнейшем 148 респондентов (8,7%) по различным причинам не приняли участия в инструментальном и биохимическом обследовании.

Критерии МС. Для диагностики МС использовали определение экспертных комиссий Национального комитета США по холестерину (АТР III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001г и Международной Федерации Диабета (МФД) 2005г [4,9].

Согласно рекомендациям АТР III (2001г) наличие ≥ 3 из 5 нижеперечисленных факторов позволяет установить диагноз МС:

- абдоминальное Ож (АО): окружность талии (ОТ) у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;
- АГ: уровень систолического АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст.;
- гипертриглицеридемия (ГТГ): концентрация ТГ $> 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1 ммоль/л для мужчин и $1,3$ ммоль/л для женщин;
- гипергликемия, если уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

Согласно рекомендациям МФД 2005 для диагностики МС в качестве главного компонента рассматривается АО:

- АО, ОТ у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см; в сочетании с двумя и более компонентами из ниже перечисленных:
- АГ: уровень САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст.;
- ГТГ, при концентрации ТГ $> 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень ХС ЛВП < 1 ммоль/л для мужчин и $1,3$ ммоль/л для женщин;
- гипергликемия, если уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

Клинико-инструментальные исследования.

Антропометрическое обследование: масса тела (МТ) фиксировалась с точностью до 0,1 кг. Индекс МТ (ИМТ) (индекс Кетле) рассчитывали как отношение МТ в кг к росту в m^2 по формуле $(ИМТ = м/р^2)$, где м – МТ человека (кг), р – рост (м); Согласно рекомендациям ВОЗ ОТ измеряется между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости с точностью измерения 0,1 см.

АД определяли офисным методом с помощью манометра с точностью до 2 мм рт.ст. дважды с интервалом 5 мин в покое в положении сидя. Для анализа использовали среднюю величину двух измерений.

Таблица 1

Распространенность МС в различных возрастных категориях среди мужчин и женщин

Возрастной диапазон	Мужчины		Женщины	
	Число респондентов (n)	Лица с МС n (%)	Число респондентов n	Лица с МС n (%)
30-39 лет	94	3 (3,2%)	148	7 (4,7%)
40-49 лет	197	24 (12,2%)*	270	45 (16,7%)**
50-59 лет	206	33 (14,6%)*	354	109 (30,8%)*
60-69 лет	124	28 (22,6%)*	177	65 (36,7%)*

Примечание: * $p < 0,02$, ** $p < 0,004$, *** $p < 0,0004$ — достоверность различия по сравнению с возрастной гр. 30-39 лет; $p < 0,03$, $p < 0,001$, $p < 0,0002$ — достоверность различия по сравнению с возрастной гр. 40-49 лет; # $p < 0,05$, ### $p < 0,002$ — достоверность различия между мужчинами и женщинами идентичного возраста.

Всем респондентам регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях. Расшифровка ЭКГ проводилась по специальной схеме, разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода, ГНИЦ ПМ).

ИБС диагностировали на основании анамнеза, физического и инструментального обследования, включая стандартный опросник ВОЗ для выявления болей в грудной клетке при физическом напряжении и наличия перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (Rose G, Blackburn H, 1968), изменения на ЭКГ (характерные для стенокардии и перенесенного ИМ по Миннесотскому коду).

Лабораторные исследования. Кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12-часового голодания.

Содержание общего ХС (ОХС) (ммоль/л) и ТГ в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы "Human" на автоанализаторе "ALCYON 160" (серия 14161416) фотоколориметрическим методом по конечной точке CHOD — PAP (реактивы фирмы HUMAN). ХС ЛВП (ммоль/л) определяли тем же методом, что и ХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфотурбуридометрическим методом по формуле Friedwald. ХС ЛНП (ммоль/л) = ОХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП).

Пероральный тест толерантности к глюкозе проводили после ночного голодания в течение 8-12 ч. После забора крови натощак испытуемый менее чем за 5 мин выпивал 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды. Через 2 ч осуществлялся повторный забор крови. Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом на фотоэлектроколориметре КФК-3.

Статистический анализ данных. Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE, их редактирование и статистический анализ осуществлялись затем в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System) сотрудниками ГНИЦ ПМ. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки просчитывались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. Для оценки шансов в логистической регрессии строятся 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты

Во взрослой городской популяции МС по критериям NCEP АТР III диагностирован у 314 чел. (20,6%). Среди женщин МС обнаружен у 226 чел. (23,8%

от общего числа женщин), тогда как среди мужчин МС у 88 чел. (14,2% от общего числа мужчин), и это различие достоверно ($p < 0,0001$).

По критериям МФД МС определялся у 28,5% респондентов, т.е. у 447 чел., что статистически значимо больше ($p < 0,0001$) по сравнению с определением МС по АТР III. Среди женщин МС распространен в 2 раза чаще — 337 чел. (35,5%) по сравнению с мужчинами — 110 чел. (17,8%) ($p < 0,0001$).

В большинстве случаев у пациентов с МС выявлены критерии и АТР III и МФД. Но с другой стороны 39,4% пациентов ($n = 176$) с МС, определенным по критериям МФД, не вошли в группу (гр.) МС, диагностированного по критериям АТР III, тогда как 13,4% пациентов с МС, определяемым по критериям АТР III не вошли в гр. пациентов с МС, диагностированным по критериям МФД.

В дальнейшем в исследовании используются критерии АТР III.

Анализ распространенности МС как среди мужчин, так и среди женщин в различных возрастных диапазонах показывает, что с возрастом вероятность распространения основных проявлений МС увеличивается. Если среди мужчин в возрасте 30-39 лет МС выявлен у 3,2% респондентов, то в 40-49 лет и 50-59 лет число пациентов увеличивается трехкратно и составляет 12,2% ($p < 0,02$ по сравнению с первой гр.) и 14,6% ($p < 0,004$ по сравнению с первой гр.), соответственно. В старшей возрастной гр. (60-69 лет) каждый пятый мужчина имеет МС (22,6%), что достоверно по сравнению с гр. лиц в возрасте 30-39 и 40-49 лет ($p < 0,001$) и ($p < 0,03$) соответственно. Аналогичная закономерность имеет место среди женщин. Если в возрастном диапазоне 30-39 лет частота МС составляет $< 5\%$, то, начиная с 40-49 лет, отмечается достоверное увеличение его распространенности до 17%. А в возрасте 50-59 лет и 60-69 лет каждая третья женщина имеет МС — 30,8% и 36,7%, соответственно, что статистически значимо по сравнению с возрастными гр. 30-39 и 40-49 лет (таблица 1).

Анализ гендерных особенностей распространенности МС демонстрирует, что в целом, среди женщин он распространен на 40% чаще, это особенно заметно в двух возрастных категориях: 50-59 и 60-69 лет ($p < 0,002$) и ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с мужчинами идентичного возраста.

Таблица 2

Ассоциация МС с клиническими проявлениями атеросклероза и СД

Клинические проявления атеросклероза и СД	МС по критериям АТР III, 2001 (n=314), n (%)	МС по критериям МФД, 2005 (n=447), n (%)
ИБС, стенокардия напряжения	72 (22,9%)	97 (21,7%)
ИМ	24 (7,6%)	26 (5,8%)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	25 (8%)	27 (6%)
Атеросклероз сосудов головного мозга	98 (31,2%)	130 (29%)
МИ	11 (3,5%)	19 (4,2%)
СД	50 (15,9%)	50 (11,2%)

В исследуемой выборке МС проявляется в 15 вариантах. В целом, наибольшее число пациентов с МС имеют 3 компонента, что составляет 61,5% (n=193), у 28,7% (n=90) обнаружены 4 компонента МС, тогда как полный МС имел место у 9,8% (n=31) респондентов.

Среди женщин полный МС встречается в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами. В 3-компонентном МС частыми нарушениями являются АГ, АО и ДЛП. Однако среди мужчин 53% имеют МС без АО (ОТ < 102 см), тогда как аналогичная ситуация среди женщин (ОТ < 88 см) отмечена в 24,8% случаях.

В целом, компоненты МС встречаются в следующей последовательности: 68,8% — низкий уровень ХС ЛВП, 65,3% — ГТГ, 65% — АО по критериям АТР III, 65% — АГ и 45,2% — гипергликемия.

Одна из главных задач настоящего исследования — выявить ассоциации МС с ССЗ и СД 2 типа (СД-2). С этой целью проведен сравнительный анализ ассоциации МС, определенного по двум критериям с частотой ССЗ, обусловленных атеросклерозом и СД.

В целом, каждый третий респондент с МС на момент обследования имеет те или иные клинические проявления атеросклероза. В частности, среди лиц с МС, определенным по критериям АТР III, ИБС, стенокардия напряжения обнаружены у 23%, атеросклероз сосудов головного мозга — у 31%, атеросклероз нижних конечностей — у 8%. Согласно медицинской документации ИМ и мозговой инсульт (МИ) выявлен у 7,6% и 3,5% пациентов с МС. Среди лиц с МС, определенным по критериям АТР III СД-2 диагностирован в 16% случаев. Аналогичный анализ ассоциации ССЗ атеросклеротического генеза и обусловленных МС по критериям МФД показывает, что ИБС, стенокардия напряжения обнаружена у 22%, атеросклероз сосудов головного мозга у 29%, атеросклероз сосудов нижних конечностей у 6% лиц с МС. СД-2 определен у 11% лиц с МС.

Сравнительный анализ ассоциации ССЗ, обусловленных атеросклерозом и СД с МС, диагностированным по двум критериям не имел статистически значимого различия.

Обсуждение

Настоящая работа является одномоментным, эпидемиологическим исследованием, в котором изучалась

распространенность МС в случайной выборке лиц трудоспособного возраста.

Первые эпидемиологические исследования, посвященные распространенности МС, были проведены в конце XX века. В различных странах и популяциях частота МС варьирует от 10% до 41%, в среднем составляя 25%. Такой разброс объясняется с одной стороны, социально-этническими особенностями различных популяций. С другой стороны, для определения МС использовались различные критерии [1,5-7]. Согласно настоящей работе каждый пятый взрослый в выборке имеет МС по критериям АТР III, что сопоставимо со среднеевропейскими результатами. Как следовало ожидать, модификация критериев с уменьшением пороговых значений АО привела к увеличению распространенности МС до 28,5%. Интересно, что ~ 40% лиц с МС по критериям МФД не имеют МС по критериям АТР III. С другой стороны каждый десятый пациент с МС по АТР III не имеет МС по критериям МФД, что связано с тем, что у этих пациентов МС проявляется без АО.

В большинстве эпидемиологических исследований отмечены некоторые общие закономерности. Возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы, социально-экономический статус играют важную роль в развитии МС [10]. Было продемонстрировано, что как среди мужчин, так и среди женщин между возрастом и вероятностью МС существует позитивная связь. В целом, среди женщин МС диагностируется на 40% чаще по сравнению с мужчинами.

Важным моментом изучения МС служит определение его особенностей в различных этнических группах, что непосредственно зависит как от традиций и образа жизни, так и от генетических особенностей. В этом исследовании наиболее часто распространенными компонентами МС являются низкий уровень ХС ЛВП, ГТГ, АО и АГ. Каждый из этих компонентов обнаружен у 70% респондентов с МС. Большинство лиц с МС имеют 3-компонентный МС, 4-компонентные варианты обнаружены у 30% лиц с МС. Полный МС диагностирован у каждого десятого пациента.

В многочисленных, проспективных исследованиях было показано, что МС вносит весомый вклад в развитие ССЗ атеросклеротического генеза [11,12]. В мета-анализе было продемонстрировано, что в 256 проспективных исследованиях среди лиц с МС относительный

риск (ОР) развития СД составляет 4,80 (4,17-5,52), ИБС ОР 1,60 (1,52-1,69), ССЗ ОР 1,66 (1,57-1,75), всех случаев смерти ОР 1,29 (1,24-1,34), инсульта ОР 1,63 (1,50-1,78) [7]. По данным ГНИЦ ПМ среди 10 основных ФР, связанных с ИБС, доля МС — 18% [13].

С момента появления критериев МФД ведется широкая дискуссия о приоритете тех или иных определений. В частности, обсуждаются прогностическая ценность критериев АТР III и МФД в плане развития ССЗ и их осложнений [14,15]. Было проведено клиническое исследование с проспективным наблюдением, демонстрирующее преимущество критериев АТР III в прогнозировании СД [16]. Среди 503 пациентов после коронарной ангиографии и без СД отслеживались инциденты СД на протяжении 6 лет. Исходно у 28,6% пациентов обнаружен МС по критериям АТР III, тогда как МС по критериям МФД выявлен в 40,6% случаев. За время наблюдения СД диагностировали у 17,1% пациентов. Критерии АТР III оказались лучшим предиктором инцидентов СД, нежели критерии МФД — ОР 3,55 vs 2,13 ($p=0,002$).

Поскольку настоящее исследование носит одномоментный характер, была отслежена ассоциация МС с клиническими проявлениями атеросклероза и СД. Эту связь оценивали, используя 2 критерия МС, что позволило провести сравнительный анализ между ними. На момент проведения скрининга, каждый пятый пациент с МС по критериям АТР III имел те или иные признаки ССЗ, связанные с атеросклерозом. Согласно данным сравнительного анализа статисти-

чески значимая разница по частоте ССЗ и их осложнений среди лиц с МС, определенной по критериям АТР III и МФД, отсутствовала. Таким образом, расширение критериев диагностики МС не имеет преимуществ в плане ее ассоциации с клиническими проявлениями атеросклероза.

Выводы

В репрезентативной выборке взрослой популяции г. Чебоксары по критериям АТР III каждый пятый имеет МС, тогда, как по критериям МФД количество пациентов достигает 28%.

С возрастом, число пациентов с МС статистически значимо увеличивается. Среди женщин МС встречается на 40% больше, по сравнению с мужчинами, причем эта тенденция отмечается во всех возрастных категориях.

Наиболее распространенными компонентами МС являются низкий уровень ХС ЛВП, ГТГ, АО. Гипергликемию имеет каждый второй пациент с МС. Больше половины пациентов с МС имеет 3-компонентные варианты, 4-компонентные варианты обнаружены в 28,7% случаев, полный МС диагностирован у каждого десятого.

На момент скрининга каждый третий пациент с МС имел те или иные ССЗ и их осложнения, среди которых чаще зарегистрированы стенокардия напряжения и атеросклероз сосудов головного мозга. Применение критериев МФД не имеет преимуществ по сравнению с критериями АТР III по оценке ассоциации МС и клинических проявлений атеросклероза.

Литература

1. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология 2004; 44(9): 4-8.
2. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595-607.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome (Botnia Study). Diabetes Care 2001; 24(4): 683-9.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. JAMA 2001; 285: 2486-97.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-9.
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28(5): 364-76.
7. L'italien G, Kan H. The metabolic syndrome as an independent predictor of diabetes, cardiovascular disease and all cause mortality: a meta-analysis of recent studies. J Diabetes 2009; 1(Suppl 1): A83.
8. Jones ED, Ivanov LL, Wallace DC, VonCannon L. Examining the metabolic syndrome in Russia. Int J Nurs Pract 2006; 12(5): 260-6.
9. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. Diabetes Med 2007; 24: 451-63.
10. Алмазов В., Благодосклонная Я, Шляхто Е., Красильникова Е. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт Петербург 1999; 8-12, 68, 157-61.
11. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. Diabetes Care 2008; 31(9): 1898-904.
12. McNell A, Rosamond W, Girman C, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2005; 285-390.
13. Мамедов М.Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Издание "Верваг фарма". Москва 2006; 7-42.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw I. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
15. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabetic med 2003; 20(9): 693-702.
16. Saely CH, Vonbank A, Rein P. Adult treatment Panel III metabolic syndrome criteria more strongly than international diabetes federation criteria predict the incidence of type 2 diabetes in angiographed coronary patients. J Diabetes 2009; 1(Suppl 1): A84.

Поступила 23/11-2009

Гемореологические параметры у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена

Е.Д. Абрашкина¹, Р.Б. Орлов¹, Н. Шаалали¹, Е.А. Шутемова², О.А. Назарова^{1*},
О.А. Пахрова¹

¹ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»; ²ГУЗ «Кардиологический диспансер». Иваново, Россия

Hemorheological parameters in patients with arterial hypertension and lipid metabolism disorders

E.D. Abrashkina¹, R.B. Orlov¹, N. Chaalali¹, E.A. Shutemova², O.A. Nazarova^{1*},
O.A. Pakhrova¹

¹Ivanovo State Medical Academy; ²Cardiology Dispanser. Ivanovo, Russia

Цель. Изучить гемореологические нарушения у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующей дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Обследованы 83 больных АГ без поражения органов-мишеней, из которых 30 не имели нарушений липидного обмена, у 53 зарегистрирована ДЛП – общий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л. Пациентам проводили общеклиническое обследование, а также исследование гемореологического профиля: гематокрит, вязкость плазмы, вязкость крови методом ротационной вискозиметрии при различных скоростях сдвига, агрегация эритроцитов (АЭ) оптическим и автоматическим методами, деформируемость эритроцитов (ДЭ) фильтрационным методом, а также цитоархитектоника эритроцитов.

Результаты. Установлено ухудшение реологических свойств крови у больных АГ с ДЛП, по сравнению со здоровыми лицами, в виде повышения вязкости крови при высоких и средних скоростях сдвига, увеличения АЭ и ухудшения ДЭ, коррелирующих с нарушениями липидного обмена.

Заключение. У пациентов с АГ при присоединении ДЛП формируются значимые гемореологические нарушения, обусловленные изменениями липидного обмена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, гемореологические нарушения.

Aim. To study hemorheological disturbances in patients with essential arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. In total, 83 AH patients without target organ disease were examined, including 30 without lipid metabolism disorders and 53 with DLP (total cholesterol, TCH >5 mmol/l and/or triglycerides, TG >1,7 mmol/l). All participants underwent general clinical examination and hemorheology assessment (hematocrit, plasma viscosity, blood viscosity by rotation viscosimetry at various shift speeds, erythrocyte aggregation (EA) by optic and automatic methods, erythrocyte deformability (ED) by filtration method, and erythrocyte cytoarchitectonics).

Results. In patients with AH and DLP, comparing to healthy participants, impaired blood rheology was observed, manifesting in increased blood viscosity in high and average shift speeds, increased EA and impaired ED, which correlated with lipid metabolism disturbances.

Conclusion. In patients with AH and DLP, blood rheology parameters were significantly affected due to disturbed lipid metabolism.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, hemorheological disorders.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nauka@isma.ivanovo.ru;
oanazarova@mail.ru
Тел.: (4932) 32-77-42

[¹Абрашкина Е.Д. – врач клиники, ¹Орлов Р.Б. – доцент кафедры терапии и амбулаторной медицины факультета дополнительного и послевузовского профессионального образования, ¹Шаалали Н. – очный аспирант, ²Шутемова Е.А. – зам. главного врача по лечебной работе, ¹Назарова О.А. (*контактное лицо) – проректор по научной работе и международному сотрудничеству, ¹Пахрова О.А. – заведующая лабораторией гемореологии и микроциркуляции научно-исследовательского центра].

Артериальная гипертония (АГ) — многофакторное, гетерогенное в патофизиологическом и клиническом отношении заболевание; в ее развитии задействованы различные системы регуляции артериального давления (АД). В основе гемодинамических изменений при АГ лежит повышение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное в числе прочих факторов и увеличением вязкости крови [13,14]. Известно, что у больных АГ имеются гемореологические нарушения, проявляющиеся повышением вязкости крови, агрегации эритроцитов (АЭ) и ухудшением их деформируемости (ДЭ) [5,13,14]. Однако до сих пор не изучена связь факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и реологических нарушений при АГ, а также характер вызываемых отдельными факторами реологических нарушений. В то же время установление причинно-следственных связей в развитии гемореологических нарушений будет способствовать разработке способов их своевременной коррекции. В некоторых исследованиях показано, что улучшение реологических свойств крови может обеспечивать дополнительный эффект при лечении больных АГ [2,6].

Целью этого исследования явилось изучение гемореологического профиля у больных АГ с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клиники Ивановской медицинской академии и специализированного кардиологического отделения ГУЗ “Кардиологический диспансер” г. Иваново.

В основную группу (ОГ) были включены 83 пациента (33 мужчины и 50 женщин) в возрасте 25–54 лет (средний возраст — $42,6 \pm 9,0$) с АГ без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, АГ I–II степеней (ст.). Средняя продолжительность АГ составила 7 ± 2 года. В исследование не включали пациентов, имеющих сопутствующие хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

Пациентам проводили общеклиническое обследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК [1], включающее лабораторные исследования, электрокардиограмму, эхокардиограмму.

Исследование гемореологических показателей проводили в лаборатории микроциркуляции крови научно-исследовательского центра ИвГМА. Оно включало в себя: определение гематокрита, вязкости плазмы, вязкости крови методом ротационной вискозиметрии при низких и высоких скоростях сдвига (10 с^{-1} , 200 с^{-1}). Также изучали спонтанную АЭ (сАЭ) прямым оптическим методом (размер агрегатов, показатель агрегации, процент неагрегированных эритроцитов [11]), кинетику процесса [7,8,12] на автоматическом эритроагрегометре МА-1 (Россия) с определением показателя агрегации (ПА) через 5 и 10 с после полной остановки кровотока (M_5 и M_{10}). Дополнительно оценивали АЭ при сохранении низкой скорости сдвига (3 с^{-1}), также через 5 и 10 с после остановки вращения. При этом определяли динамический коэф-

фициент агрегации $ДК_5$ и $ДК_{10}$ по формуле $ДК_5 = M_{15}/M_5$ и $ДК_{10} = M_{10}/M_{10}$, а также временные коэффициенты, позволяющие оценить процесс агрегации во времени (ВК) — при полной остановке кровотока ($ВК_0$) и при сохранении скорости сдвига 3 с^{-1} ($ВК_3$) по формулам: $ВК_0 = M_{10}/M_5$ и $ВК_3 = M_{10}/M_{15}$.

ДЭ оценивали фильтрационным методом на приборе ИДА-4 [3,10] путем измерения начальной скорости свободного протекания суспензии эритроцитов через фильтр с диаметром пор 3 мкм под действием силы тяжести и вычисления индекса ригидности, являющегося величиной, обратной деформируемости. Форму эритроцитов оценивали методом фазово-контрастной микроскопии, определяли процентное содержание дискоцитов и измененных форм эритроцитов [4] с расчетом индексов обратимой и необратимой трансформации.

Для решения поставленной в исследовании задачи все пациенты с АГ были разделены на две группы (гр.): 30 больных АГ, не имевших нарушений липидного обмена (гр. АГ); 53 больных АГ и сопутствующей ДЛП — содержание общего холестерина (ОХС) $>5 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицеридов (ТГ) $>1,7 \text{ ммоль/л}$ — гр. АГ + ДЛП.

Контрольную гр. (ГК) составили 29 практически здоровых человек без ДЛП. Обе гр. пациентов с АГ были сопоставимы по полу и возрасту с ГК.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы “Statistica” (версия 6.0). За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты

У больных АГ систолическое артериальное давление (САД) в среднем составляло $157 \pm 9 \text{ мм рт.ст.}$, диастолическое АД (ДАД) — $97 \pm 5 \text{ мм рт.ст.}$ I ст. АГ была установлена у 39 пациентов, II ст. — у 44. У больных АГ + ДЛП средний уровень ОХС был равен $6,4 \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$; ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — $1,2 \pm 0,15 \text{ ммоль/л}$, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — $4,0 \pm 0,45 \text{ ммоль/л}$; ТГ — $2,5 \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$. Изменения белкового состава плазмы у пациентов исследуемых гр. отсутствовали. Уровень фибриногена в среднем — $3,2 \pm 0,3 \text{ г/л}$.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у больных АГ в среднем равнялся $101,6 \pm 5 \text{ г/м}^2$. На момент исследования пациенты с АГ не получали постоянной антигипертензивной терапии.

У пациентов с АГ + ДЛП были выявлены изменения макро- и микрореологических параметров крови.

Макрогемореологические характеристики пациентов исследуемых гр. представлены в таблице 1.

У больных АГ без ДЛП не отмечено достоверных отличий макрореологических характеристик крови по сравнению с ГК.

У больных АГ + ДЛП установлено повышение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (200 с^{-1}) и вязкости плазмы. Одновременно зарегистрировано повышение удельной вязкости крови при тех же скоростях сдвига, свидетельствующее о том, что изменения вязкостных характеристик крови происходят преимущественно из-за измене-

Таблица 1

Макрогемореологические параметры у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Гемоглобин, г/л	138,1±13,8	138,9±20,1	143,8±17,8
Гематокрит, %	42,3±4,1	42,6±5,3	44,4±0,8
Вязкость плазмы, мПа·с	1,9±0,2	1,8±0,2	2,0±0,3**
Вязкость крови, мПа·с			
200 с ⁻¹	4,8±0,6	4,9±0,8	5,2±0,9*
100 с ⁻¹	5,3±0,5	5,4±0,9	5,7±0,9*
10 с ⁻¹	10,3±2,8	11,1±3,2	11,3±2,6
Удельная вязкость крови,			
200 с ⁻¹	0,111±0,007	0,115±0,008	0,118±0,010*
100 с ⁻¹	0,121±0,008	0,126±0,008	0,129±0,011*
10 с ⁻¹	0,236±0,049	0,257±0,051	0,253±0,041
Относительная вязкость, 100 с ⁻¹	2,8±0,4	3,0±0,6	3,0±0,5
Кессоновская вязкость, мПа·с	4,9±0,8	4,7±0,9	5,4±1,4**

Примечание: * - достоверность различий со значениями ГК, p<0,05; ** - достоверность различий со значениями гр. АГ, p<0,05.

ния свойств клеток крови. Об этом же свидетельствует и неизменная у больных АГ в обеих гр., по сравнению с ГК, относительная вязкость крови при 100с⁻¹, определяемая по отношению вязкости крови 100с⁻¹ к вязкости плазмы 100 с⁻¹.

Исследование вязкости крови при скоростях сдвига от 10 до 200 с⁻¹ позволяет оценить особенности движения крови по сосудам различного калибра, включая кессоновский участок, характеризующийся нелинейным характером течения крови (до 25 с⁻¹), и ньютоновский участок (100-200 с⁻¹, линейное поведение крови) [9,15]. Зона ньютоновского движения, где скорости относительно велики, соответствует артериальному руслу; здесь решающее влияние на кровоток оказывают деформационные свойства эритроцитов [15]. В области кессоновского течения, соответствующей капиллярному кровотоку, текучесть крови зависит преимущественно от агрегационных свойств эритроцитов [16].

Достоверное повышение кессоновской вязкости в гр. больных АГ + ДЛП подтверждает наличие нарушений вязкости крови в артериальном русле.

Вязкость крови при высоких скоростях сдвига (200 с⁻¹ и 100 с⁻¹) коррелировала с уровнем ОХС (r=0,21-0,22; p<0,05) и ТГ (0,29-0,31; p<0,05).

Таким образом, у пациентов с АГ + ДЛП выявленные изменения макрогемореологических характеристик имеют значение в большей степени для кровотока в артериях и определяются преимущественно изменениями деформационных свойств эритроцитов.

Для проверки предположения, что текучесть крови снижена за счет изменения свойств эритроцитов, была проведена оценка изменения агрегационных и деформационных свойств эритроцитов (таблицы 2 и 3).

По данным оптического метода у пациентов с АГ + ДЛП процесс АЭ усилен, о чем свидетельствует увеличение в этой гр. показателя агрегации

Таблица 2

Агрегационные свойства эритроцитов у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Показатель агрегации	1,5±0,3	1,7±0,4	1,9±0,5*, **
Средний размер агрегата	5,8±0,8	5,8±0,8	6,1±0,8
Процент неагрегированных эритроцитов	63,2±9,2	52,8±8,1	44,6±6,3*, **
M ₅ , у.е.	5,5±1,1	6,2±1,1	7,1±1,5*, **
M ₁₅ , у.е.	9,1±1,6	9,7±2,0	11,0±2,3*, **
M ₁₀ , у.е.	12,9±2,9	14,5±1,9	16,9±4,3*, **
M ₁₁₀ , у.е.	24,5±3,9	25,7±4,6	28,7±5,6*, **
ДК ₅	1,7±0,1	1,6±0,2	1,5±0,2*
ДК ₁₀	1,9±0,2	1,7±0,2*	1,8±0,2*
ВК ₀	2,5±0,2	2,6±0,2	2,3±0,3*
ВК ₃	2,7±0,2	2,6±0,2	2,5±0,3*
Коэффициент когезии эритроцитов	0,229±0,045	0,256±0,026	0,280±0,021*, **

Примечание: * - достоверность различий с аналогичным показателем ГК, p<0,05; ** - достоверность различий с аналогичным показателем гр. АГ, p<0,05.

Таблица 3

Деформируемость и цитоархитектоника эритроцитов у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Дискоциты, %	81 (78-83)	82 (74-86)	77 (68-85) *
Обратимо деформированные эритроциты, %	13 (8-18)	14 (10-16)	16 (7-21)
Необратимо деформированные эритроциты, %	4 (2-6)	5 (2-9)	6 (4-11) *
Индекс трансформации	0,24 (0,20-0,28)	0,22 (0,16-0,35)	0,28 (0,19-0,41)*, **
Индекс ригидности эритроцитов	43,2 (38,4-55,5)	45,0 (35,4-53,1)	53,4 (44,5-68,4)*, **

и уменьшение процента неагрегированных эритроцитов по сравнению, как с ГК, так и с группой больных АГ без ДЛП. При этом сам процесс АЭ носил физиологический характер: размеры агрегатов были не увеличены по сравнению с ГК, агрегаты имели линейную структуру, не наблюдалось глыбчатой агрегации.

Коэффициент когезии эритроцитов достоверно выше у пациентов с АГ + ДЛП по сравнению, как с ГК, так и с гр. АГ без ДЛП.

При оценке автоматически определяемых показателей АЭ установлено, что процесс сборки линейных агрегатов у пациентов с АГ + ДЛП ускорен, о чем свидетельствует увеличение всех динамических показателей агрегации (M_5 , M_{15} , M_{10} , M_{10}) по сравнению, как с ГК, так и гр. АГ без ДЛП. В гр. пациентов с АГ отсутствуют достоверные различия показателей АЭ, определяемых автоматическими методами, по сравнению с ГК.

Временные и динамические параметры АЭ изменены неоднозначно. В гр. АГ + ДЛП BK_0 и BK_3 , характеризующие прирост агрегации через 5 и 10 с после полной остановки кровотока, оказались меньше, чем в ГК, что свидетельствует о том, что у этих больных АЭ во времени нарастает менее интенсивно, чем в норме.

Динамические коэффициенты агрегации DK_5 и DK_{10} оказались также ниже в гр. пациентов с АГ + ДЛП по сравнению с ГК. Возможно, это связано с тем, что дополнительные силы сближения, действующие при сохранении малой скорости сдвига после остановки вращения крови, не способствуют в этом случае АЭ. Отчасти такие изменения зарегистрированы и в гр. АГ (достоверное снижение DK_{10} по сравнению с ГК).

Выраженность изменений липидного обмена влияла на степень нарушения АЭ. При этом наиболее тесная и отчетливая связь была выявлена между уровнем ТГ и большинством показателей АЭ: ПА ($r=0,38$, $p<0,05$), содержанием неагрегированных эритроцитов ($r=-0,32$, $p<0,05$), M_5 ($r=0,42$, $p<0,05$), M_{15} ($r=0,42$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,40$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,32$, $p<0,05$).

Показатели автоматической агрегации также коррелировали с уровнем ОХС, но связь была менее

сильной: с M_5 ($r=0,28$, $p<0,05$), M_{15} ($r=0,26$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,23$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,22$, $p<0,05$).

Таким образом, было зарегистрировано усиление АЭ у больных АГ + ДЛП, особенностью которой является образование большего числа физиологических эритроцитарных агрегатов при падении скорости кровотока; при этом зарегистрирован феномен “отсутствия усиления” агрегации во времени, связанный, вероятно, с наличием факторов, препятствующих сближению эритроцитов. Описанные особенности являются отличительными у пациентов с АГ + ДЛП по сравнению с пациентами с АГ без ДЛП.

Результаты исследования формы и деформационных свойств эритроцитов представлены в таблице 3.

В гр. больных АГ + ДЛП зарегистрировано снижение содержания дискоцитов с достоверным увеличением числа необратимо деформированных эритроцитов; последний показатель коррелировал с уровнем ОХС ($r=0,25$, $p<0,05$). Об усилении трансформации свидетельствует также и достоверное повышение индекса трансформации в гр. пациентов с АГ + ДЛП, также коррелировавшего с уровнем ОХС ($r=0,21$, $p<0,05$).

У больных АГ + ДЛП в отличие от гр. АГ зарегистрировано повышение, по сравнению с контролем, индекса ригидности эритроцитов, что свидетельствует о снижении их деформируемости, обеспечивающей прохождение эритроцитов по микро-сосудам.

Как следствие имеющихся нарушений текучести крови, эффективность доставки кислорода у больных АГ + ДЛП оказалась сниженной по сравнению с ГК: индекс эффективности доставки кислорода к тканям в гр. пациентов с АГ + ДЛП составил $7,7 \pm 1,0$, в контроле $8,3 \pm 0,5$ ($p<0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании предпринята попытка установить связь между характером реологических нарушений у пациентов с АГ и наличием у них ДЛП. Особенностью проведенного исследования является включение в него пациентов с гипертонической болезнью I стадии, т. е. без поражения органов-мишеней, наличие которых само по себе

способно оказать влияние на реологические свойства крови.

У обследованных больных АГ + ДЛП по сравнению с нормой отмечены изменения макрореологических параметров крови в виде увеличения вязкости крови при высоких скоростях сдвига, имеющие значение в большей степени для кровотока в артериях, и определяющиеся, как свидетельствуют данные литературы [15], преимущественно изменениями деформационных свойств эритроцитов. У обследованных больных АГ + ДЛП зарегистрированы нарушения ДЭ, уменьшение числа клеток с нормальной citoархитектоникой и увеличение предгемолитических (необратимо деформированных) форм эритроцитов.

Выявленные нарушения, по данным корреляционного анализа, оказались взаимосвязанными с выраженностью ДЛП, что подтверждает взаимообусловленность этих явлений.

Аналогичные сдвиги гемореологических параметров у пациентов с АГ, а также взаимосвязь наличия ДЛП с изменением реологических показателей у этой категории больных были отмечены

ранее другими авторами [2,5,6,13,14]. Следует отметить, что перечисленные работы выполнены на контингенте больных гипертонической болезнью большой продолжительности и при наличии поражения органов-мишеней. Особенностью настоящего исследования стало изучение указанных параметров у пациентов с 1 стадией гипертонической болезни. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что у обследованных больных АГ без ДЛП не отмечено значимых гемореологических отклонений по сравнению с ГК. Тем отчетливее полученные данные демонстрируют патогенное воздействие ДЛП, приводящее на фоне АГ к достоверному ухудшению большинства макро- и микро-реологических показателей.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что у больных АГ выраженность реологических нарушений увеличивается при наличии ДЛП. Предметом дальнейших исследований может стать уточнение силы и характера влияния мероприятий по коррекции ДЛП на гемореологические показатели.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК. Третий пересмотр 2007. Кардиоваскулярный профиль 2008; 7(6): Приложение 2.
2. Задионченко В.С., Сандомирская А.П., Адашева Т.В. и др. Влияние небиволола на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и реологию крови у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2002; 5: 34-9.
3. Зинчук В.В. Методика измерения деформируемости эритроцитов. Здоровоохранение Белоруссии 1989; 12: 97-8.
4. Козинец Г.И., Симоварт Ю.А. Поверхностная citoархитектоника клеток периферической крови в норме и при заболеваниях системы крови. Таллинн: Валгус 1984; 116 с.
5. Люсов В.А., Дудаев В.А., Аль-Мубарак М. и др. Реологические свойства крови у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1986; 5: 70-3.
6. Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э. Мозговой кровоток и реология крови у больных артериальной гипертензией на фоне лечения рилменадинам. РКЖ 2004; 3: 47-9.
7. Мчедlishvili Г.И., Бериташвили Н.И., Ломинадзе Д.Г. Количественная оценка агрегируемости эритроцитов в пробах крови человека. Патол физиол эксперим тер 1992; 3: 50-1.
8. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромб гемост реол 2003; 3: 13-27.
9. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромб гемост реол 2000; 3: 5-12.
10. Сигал В.Л. Фильтрационные методы определения деформационных (вязкоупругих) свойств мембраны биологических клеток. Лаб дело 1989; 5: 4-9.
11. Тихомирова И.А. Роль экстрацеллюлярных, мембранных и внутриклеточных факторов в процессе агрегации эритроцитов. Автореф дисс докт биол наук. Ярославль 2006.
12. Фирсов Н.Н., Сирко И.В., Приезжев А.В. Современные проблемы агрегометрии цельной крови. Тромб гемост реол 2000; 2(2): 9-11.
13. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью. Тер архив 2001; 10: 70-3.
14. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2004; 4: 20-3.
15. Baskurt OK, Edremittioğlu M, Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. Am J Physiol 1995; 268(1): H260-4.
16. Kim S, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: 584-90.

Поступила 07/05-2009

Суточный профиль артериального давления, показатели памяти и внимания у мужчин молодого возраста с артериальной гипертонией

И.М. Давидович^{1*}, О.В. Афонасков², Ю.К. Староверова²

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

Circadian blood pressure profile, memory and attention parameters in young men with arterial hypertension

I.M. Davidovich^{1*}, O.V. Afonaskov², Yu.K. Staroverova²

¹Far East State Medical University, Ministry of Health and Social Development; ²Regional Military Clinical Hospital No. 301. Khabarovsk, Russia

Цель. Оценить показатели памяти и внимания у мужчин молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ), офицеров по контракту, и влияние на эти показатели суточного профиля артериального давления (АД).

Материал и методы. Обследованы 47 мужчин — основная группа (ОГ) с гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии, средний возраст $39,3 \pm 0,8$ года, ранее не лечившихся или получавших лечение нерегулярно. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и оценивали состояние когнитивных функций — памяти и внимания в зависимости от степени АГ и длительности заболевания. Контрольную группу (ГК) составили 12 мужчин с нормальным АД.

Результаты. У мужчин ОГ в отличие от лиц из ГК происходило снижение показателей памяти и внимания, которые возникали уже при I степени и длительности заболевания < 5 лет. Снижение объемов смысловой памяти и внимания происходило у мужчин с АГ независимо от длительности заболевания, т.е., имело значение наличие самого факта повышения АД. Отмечено наличие отрицательная корреляционная связь между параметрами СМАД и показателями памяти и внимания.

Заключение. Легкие когнитивные расстройства у мужчин с АГ молодого возраста, офицеров по контракту, возникают уже при I степени АГ, но в основном они характерны для II стадии ГБ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, память, внимание.

Aim. To assess memory and attention parameters, as well as their association with circadian blood pressure (BP) profile, in young male military officers with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 47 men with Stage I-II essential AH (EAH) (mean age $39,3 \pm 0,8$ years), not treated previously or treated irregularly, were examined (main group, MG). The 24-hour BP monitoring (BPM) and cognitive function (memory and attention) assessment were performed. The cognitive function association with AH stage, BP elevation degree, and AH duration was also investigated. The control group (CG) included 12 normotensive men.

Results. In the MG, comparing to the CG, the memory and attention parameters were decreased as early as at Stage I AH and with AH duration < 5 years. Reduced scopes of semantic memory and attention were observed in men with AH irrespective of its duration. There was a negative correlation between 24-hour BPM parameters and memory and attention indices.

Conclusion. In young male officers with AH, mild cognitive disturbances were observed even at Stage I of the disease, and were more prevalent at Stage II.

Key words: Arterial hypertension, memory, attention.

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: (4212) 38-38-06
e-mail: ilyadavid@rambler.ru

[¹Давидович И.М. (*контактное лицо) — врач-кардиолог отделения функциональной диагностики профессор кафедры факультетской терапии, ²Афонасков О.В. — ведущий терапевт, ²Староверова Ю.К. — врач-кардиолог отделения функциональной диагностики].

Артериальная гипертония (АГ) — ведущая проблема современной медицины в силу ее большой распространенности и определяющего вклада в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний. Эксперты Европейского общества кардиологов в 2007г дали определение АГ как — “прогрессивный сердечно-сосудистый синдром, связанный с повреждением органов-мишеней, которые появляются раньше, чем диагностируется высокое артериальное давление” (АД) [17]. Исходя из этого, раннее выявление участия в патологическом процессе органов-мишеней у пациентов с АГ позволит повысить эффективность терапии и предотвратить возможные осложнения, связанные с заболеванием. С одной стороны это осуществимо, если использовать более чувствительные методы, позволяющие установить связанные с АГ изменения в органах-мишенях. Примером тому может служить появление в Российских рекомендациях по АГ 2008 [3] таких критериев поражения сосудов как скорость пульсовой волны и лодыжечно/плечевой индекс и поражения почек, как низкая скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина, которых не было в рекомендациях 2004г. С другой стороны — необходимость активно обследовать молодых пациентов с АГ, даже с небольшой длительностью анамнеза заболевания.

Головной мозг является одним из важнейших органов-мишеней при АГ. В настоящее время неоспорима роль повышенного АД в развитии преходящих и острых нарушений, а также различных вариантов хронической недостаточности мозгового кровообращения, приводящих в конечном итоге к развитию сосудистой деменции [11,16]. Однако указанные изменения являются уже достаточно грубой патологией и чаще всего присутствуют у людей старших возрастных групп с длительным анамнезом АГ [7,19]. Обнаружение ранних признаков патологии головного мозга, легких сосудистых когнитивных отклонений, особенно у молодых лиц с АГ, важно с практической точки зрения, поскольку на этой стадии, назначение антигипертензивной терапии (АГТ) может оказать наибольший эффект [5,14,15].

АГ и все, что с ней связано, у мужчин молодого возраста, офицеров по контракту, привлекает к себе особое внимание, что в немалой степени обусловлено тем, что повышенное АД может оказывать влияние на способность качественно исполнять ими обязанности военной службы и, таким образом, влиять на обороноспособность страны [9].

Цель исследования — оценить показатели памяти и внимания у мужчин молодого возраста с АГ, офицеров по контракту, и влияние на эти показатели суточного профиля АД при отсутствии адекватной АГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 59 мужчин молодого возраста (средний возраст $38,4 \pm 2,1$ года), офицеров по контракту сухопутных войск Дальневосточного военного округа, которые были разделены на две группы. I основную группу (ОГ) составили 47 мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадий, средний возраст $39,3 \pm 0,8$ года, ранее не лечившихся или получавших лечение нерегулярно. Во II контрольную группу (ГК) включили 12 мужчин (средний возраст $37,5 \pm 1,7$ года) с нормальным АД. В исследовании не участвовали пациенты, имеющие в анамнезе ишемическую болезнь сердца, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет (СД) и любую неврологическую патологию. Для дальнейшего анализа все больные ГБ были разделены по возрасту: < 40 лет (в среднем — $33,6 \pm 0,6$ года) и > 40 лет (в среднем — $43,6 \pm 0,4$ года), по длительности заболевания: < 5 лет (в среднем — $2,8 \pm 0,2$ года) и > 5 лет (в среднем — $7,4 \pm 0,5$ года) и по степени (ст.) АГ: I ст. — среднее систолическое АД дневное (САДд) $146,6 \pm 3,8$ и среднее диастолическое АД дневное (ДАДд) $93,8 \pm 2,7$ мм рт.ст.; II ст. — среднее САДд $169,4 \pm 5,4$ мм рт.ст. и среднее ДАДд $106,8 \pm 3,7$ мм рт.ст. Стадию ГБ устанавливали согласно критериям ВНОК 2008 [3] по наличию или отсутствию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), определяемой на эхокардиографии (ЭхоКГ) с расчетом величины массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили автоматической амбулаторной системой на аппарате Vplab (“Петр Телегин”). Полученные параметры анализировали отдельно в дневное (д) и ночное (н) время в соответствии с принятыми критериями [8].

Показатели памяти и внимания изучали на программно-аппаратном комплексе “Status PF” [6]. Оценивали объем механической памяти (в норме 6 баллов) — запоминание 10 различных двузначных чисел, которые появлялись в центре экрана компьютера. Пациент должен был запомнить их и воспроизвести в любой последовательности. Объем смысловой памяти (норма ≥ 6 баллов) — на экране последовательно появлялись 10 различных слов, которые пациент должен был запомнить и воспроизвести в любой последовательности. Тест “запоминание бессмысленных слогов” (норма ≥ 5 баллов) — на экране последовательно появлялись 10 бессмысленных слогов, которые необходимо было посмотреть, запомнить, а затем воспроизвести их в любой последовательности [1,4,12-14].

Объем внимания оценивали путем нахождения чисел в таблице (в норме ≤ 50 с) — на экране в таблице были разбросаны цифры. Задача заключалась в том, чтобы как можно быстрее найти их по порядку, начиная с единицы. Тест “красно-черная таблица” (норма ≤ 170 с) — оценивает способность к переключению внимания. Предлагается таблица с красными и черными цифрами, которые необходимо отыскать попеременно. Причем красные цифры в убывающем порядке от 25 до 1, а черные цифры в возрастающем порядке от 1 до 25 [1,4,12-14]. Учитывая функциональную асимметрию головного мозга, обследовали только праворуких пациентов. Тестирование осуществляли в утренние часы.

Материал обработан методами вариационной статистики с помощью программы “Statistica” с определением достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Таблица 1

Показатели памяти и внимания у мужчин с ГБ в зависимости от возраста и длительности повышения АД

Показатели	ОГ – Мужчины с ГБ (n=47)				ГК – Мужчины с нормальным АД (n=12)
	Возраст (лет)		Длительность АГ (лет)		
	< 40 (n=20)	> 40 (n=27)	< 5 (n=26)	> 5 (n=21)	
Средний возраст (годы)	33,6±0,6	43,6±0,4	-	-	37,5±1,7
объем механической памяти (баллы)	5,8±0,3 p=0,24	5,7±0,4 p=0,24	5,8±0,4 p=0,3	5,4±0,4 p=0,11	6,6±0,7
объем смысловой памяти (баллы)	6,4±0,4 p=0,17 p ₁ =0,03	5,3±0,3 p<0,001	6,0±0,2 p=0,013	5,5±0,3 p=0,006	7,3±0,5
тест “запоминание бессмысленных слогов” (баллы)	4,6±0,4 p=0,52 p ₁ =0,018	3,4±0,3 p=0,004	4,0±0,3 p=0,06	3,7±0,4 p=0,045	5,0±0,4
Объем внимания (баллы)	4,45±0,5 p=0,3	3,92±0,3 p=0,023	4,12±0,3 p=0,05	3,4±0,4 p=0,008	5,25±0,5
Тест “отыскивания чисел” (с)	51,2±2,3 p=0,44	57,0±2,5 p=0,044	51,2±1,7 p=0,37 p ₁ =0,009	60,4±3,1 p=0,012	48,5 ±2,3
Тест “красно-черная таблица” (с)	169,5±6,8 p=0,2	190,9±10,9 p=0,05	176,7±7,8 p=0,11	190,4±12,1 p=0,05	156,9 ±5,1

Примечания: p – достоверность различий по сравнению с лицами из ГК; p₁ – достоверность различий по сравнению с возрастом > 40 лет.

Результаты и обсуждение

При СМАД у всех мужчин выявлены повышенные показатели САД и ДАД, соответствующие той или иной ст. АГ. В целом по всей ОГ максимальное (max) САДд составило 165,0±3,7 мм рт.ст., max САДн – 139,8±4,5 мм рт.ст., max ДАДд – 113,0±1,4 мм рт.ст. и max ДАДн – 84,8±7,5 мм рт.ст. Повышенная вариабельность (Var) АД, как по САД, так и по ДАД, в соответствии с принятыми критериями [8], была выявлена у 46,2% больных АГ. Изучение суточных индексов (СИ) САД и ДАД показало, что только 30,1% мужчин с АГ имели суточный профиль АД “dipper”, у 60,2% он был “non-dipper” и у 9,7% – “over-dipper”.

В целом по ОГ объем механической памяти у мужчин с АГ не отличался от аналогичного показателя у лиц из ГК. Он оставался нормальным независимо от возраста пациентов, длительности и ст. АГ и стадии заболевания (таблицы 1 и 2). Вместе с тем, объем смысловой памяти и тест “запоминания бессмысленных слогов” в ОГ оказался достоверно ниже, чем в ГК на 25,9% (p=0,007) и 28,2% (p=0,045), соответственно. Достоверное снижение объема смысловой памяти и теста “запоминания бессмысленных слогов” наблюдалось у мужчин с ГБ > 40 лет, при длительности заболевания > 5 лет, со II ст. повышения АД и 2 стадией заболевания (таблицы 1 и 2). Необходимо отметить, что снижение объема смысловой памяти происходило уже и при длительности заболевания < 5 лет, независимо от возраста и ст. повышения АД (таблица 1).

Корреляционный анализ установил, что у мужчин молодого возраста с АГ имела место средней степени силы отрицательная связь между объемом смысловой памяти и max САДн (-0,54, p=0,01), средним САДн (-0,36, p=0,02) и Var САДн (-0,68, p=0,01), а также Var ДАДд (-0,51, p=0,01), средним ДАДн (-0,67, p=0,01) и индексом времени (ИВ) ДАДн (-0,46, p=0,01).

Изучение показателей внимания в целом по всей ОГ показало, что больным ГБ требовалось достоверно больше времени в тесте “красно-черная таблица”, чем лицам из ГК на 16,7% (p=0,028). Отклонения со стороны объема внимания и теста “отыскивания чисел” у больных ГБ по сравнению с ГК отсутствовали. Как и при оценке показателей памяти, на снижение объема внимания и удлинение времени в тестах “отыскивания чисел” и “красно-черная таблица” достоверное влияние оказывали длительность АГ > 5 лет и более старший возраст пациентов. Отклонение указанных параметров внимания происходило только у пациентов со 2 стадией ГБ (таблицы 1 и 2). Вместе с тем, снижение объема внимания по сравнению с ГК наблюдали у пациентов с АГ продолжительностью < 5 лет (таблица 1), а удлинение времени в тесте “красно-черная таблица” происходило у них независимо от ст. повышения АД (таблица 2).

Проведенный корреляционный анализ показал, что у данных пациентов наблюдалась умеренной силы отрицательная корреляционная связь между объемом внимания и max САДн (-0,44, p=0,01), средним САДн (-0,36, p=0,02), ИВ САДн (-0,35, p=0,02) и средним ДАДн (-0,34, p=0,02).

Таким образом, у мужчин молодого возраста отрицательное влияние на параметры памяти и внимания оказывали как САД, так и ДАД, особенно в ночное время.

В настоящее время в кардионеврологии сложилась концепция легких когнитивных нарушений сосудистого генеза, однако и ее рассматривают чаще всего в возрастном аспекте [2,5]. Вместе с тем, показано, что у лиц молодого и среднего возрастов с АГ также имеют место легкие когнитивные нарушения, в первую очередь памяти, внимания и мышления [13,14,19].

Особенностью настоящего исследования явилось то, что в него был включен особый контингент пациентов – мужчины молодого возраста, офице-

Таблица 2

Показатели памяти и внимания у мужчин молодого возраста с ГБ в зависимости от степени повышения АД и стадии заболевания

Показатели	ОГ – Мужчины с ГБ (n=47)				ГК – Мужчины с нормальным АД (n=12)
	Степень АГ		Стадия ГБ		
	I (n=19)	II (n=28)	I (n=20)	II (n=27)	
объем механической памяти (баллы)	5,5±0,4 p=0,15	5,8±0,3 p=0,22	5,6±0,5 p=0,43	5,7±0,3 p=0,17	6,6±0,7
объем смысловой памяти (баллы)	6,0±0,3 p=0,024	5,6±0,3 p=0,004	6,3±0,4 p=0,15	5,5±0,2 p<0,001	7,3±0,5
тест “запоминание бессмысленных слогов” (баллы)	4,4±0,4 p=0,32	3,6±0,3 p=0,012	4,4±0,4 p=0,33	3,8±0,3 p=0,025	5,0±0,4
Объем внимания (баллы)	3,9±0,5 p=0,08	4,2±0,3 p=0,07	4,27±0,4 p=0,14	3,64±0,3 p=0,007	5,25±0,5
Тест “отыскивания чисел” (с)	55,1±2,7 p=0,09	54,1±2,4 p=0,16	48,7±2,3 p=0,95 p ₁ =0,005	58,5±2,3 p=0,012	48,5 ±2,3
Тест “красно-черная таблица” (с)	197,3±14,6 p=0,041	189,1±9,6 p=0,04	170,0±10,7 p=0,37	186,0±9,2 p=0,049	156,9 ±5,1

Примечание: p – достоверность различий с лицами из ГК; p₁ – достоверность различий со II стадией ГБ.

ры сухопутных войск, у которых даже легкие когнитивные расстройства могут оказать негативное влияние на выполнение ими своих служебных обязанностей. Проведенное исследование показало, что у молодых мужчин с АГ уже на начальной стадии заболевания происходит снижение некоторых показателей памяти и внимания. Аналогичные результаты были получены ранее [13-15], но при этом необходимо отметить, что в этом исследовании пациенты были в среднем на 10 лет моложе. Более того, указанные авторы обследовали больных со II и III ст. АГ, в представленном же исследовании почти половина мужчин имела I ст. АГ и не было лиц с III ст. заболевания. Показано, что для АГ отсутствует какой-либо “безопасный” пороговый уровень АД и, напротив, существует прямая связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний [18]. У пациентов с I ст. АГ были выявлены снижение объема смысловой памяти и удлинение времени в тесте “красно-черная таблица”. Снижение объемов смысловой памяти и внимания происходило у мужчин с АГ независимо от длительности заболевания, таким образом, имело значение наличие самого факта повышения АД. Ранее была показана связь между величинами САД и ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования и других факторов риска (ФР) у пациентов с АГ старших возрастных групп [20]. Проведенный корреляционный анализ установил наличие отрицательного воздействия повышенного САД и ДАД на параметры памяти и внимания у мужчин молодого возраста уже при I ст. повышения АД и небольшой длительности заболевания.

Литература

1. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Память и внимание – интеграторы психики. Санкт-Петербург 2004; 90-3.
2. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза (часть I). Психиатр психофармакотер 2006; 2(11): 57-61.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер проф 2008; 4(Приложение 1): 32с.

Показано, что развивающиеся при повышении АД ГЛЖ и утолщение комплекса интима-медиа артерий ассоциированы с тяжелым когнитивным дефицитом [10]. В настоящей работе снижение показателей памяти и внимания наблюдали только у больных со II стадией заболевания, которую устанавливали по наличию ГЛЖ. У пациентов со II стадией ГБ ММЛЖ была достоверно больше, чем у лиц из ГК и I стадией ГБ – 187,5±3,9г, 149,9±4,6г и 160,3±5,1г, соответственно (p<0,001). Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи между ММЛЖ и объемами механической памяти (-0,46, p=0,02), смысловой памяти (-0,39, p=0,05). Возможно, с одной стороны, имеющаяся у пациентов с АГ молодого возраста ГЛЖ, может быть маркером наличия у них легких когнитивных расстройств. С другой – наличие легких когнитивных отклонений у таких пациентов, без вовлечения в патологический процесс других органов-мишеней, можно расценивать как II стадию ГБ. Однако данные предположения требуют дальнейшего изучения.

Выводы

У мужчин молодого возраста с АГ, офицеров по контракту, имеют место снижение показателей памяти и внимания, которые возникают уже при I ст. АГ и небольшой длительности заболевания.

Легкие когнитивные расстройства в виде снижения памяти и внимания у мужчин молодого возраста, офицеров по контракту в основном наблюдаются при II стадии ГБ.

Снижение показателей памяти и внимания зависит от повышения САД и ДАД, особенно в ночное время.

4. Дружинина В.Н., Ушакова Д.В.. Когнитивная психология 2002; 229-38.
5. Захаров В.В. Яхно Н.Н.. Нарушения памяти. Москва "ГЭОТАР-МЕД" 2003; 160 с.
6. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека "СТАТУС ПФ". Валеология 2004; 4: 70-3.
7. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. Обзоры клин кардиол 2005; 2: 37-49.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. Москва: Реафарм, 2004. 382 с.
9. Кодочигова А.И., Киричук Ф.В., Тужилкин Ю.А. К вопросу о психологических факторах риска возникновения болезней сердечно-сосудистой системы у военнослужащих молодого возраста. Воен мед ж 2003; 5: 25-8.
10. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. Cons med 2005; 3(11): 38-43.
11. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. РМЖ 2002; 10(1): 7-10.
12. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Барбараш О.Л. Когнитивные осложнения артериальной гипертензии. Красноярск 2008; 115 с.
13. Смакотина С.А., Трубникова О.А., Ананько Ю.А. и др. Показатели памяти и внимания у лиц молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. Каз мед ж 2007; 6: 631-3.
14. Смакотина С.А., Трубникова О.А., Ананько Ю.А. и др. Влияние периндоприла на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. Кардиология 2008; 9: 28-3.
15. Смакотина С.А., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Влияние метопролола на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. РФК 2008; 1: 56-61.
16. Шевченко О.П., Яхно Н.Н., Праскурничий Е.А. и др. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва "Реаформ" 2001.
17. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2000; 28: 1462-536.
18. de Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. Practical Neurology 2003; 3: 86-91.
19. Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, et al. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. Exp Aging Res 1995; 21: 393-417.
20. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. J Clin Epidemiol 2005; 58: 1308-15.

Поступила 19/02-2009

Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии

В.А. Люсов¹, Е.М. Евсиков², Н.В. Теплова^{1*}, О.А. Байкова², А.А. Ошнокова²

¹ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия; ²Городская клиническая больница №15 имени О.М.Филатова г. Москвы. Москва, Россия

Hemodynamics, other cardiovascular parameters, and antihypertensive therapy effectiveness in primary arterial hypertension patients from various age groups

V.A. Lusov¹, E.M. Evsikov², N.V. Teplova^{1*}, O.A. Baykova², A.A. Oshnokova²

¹Russian State Medical University. Moscow, Russia; ²O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15. Moscow, Russia

Цель. Оценить изменения центральной, внутрисердечной и органной гемодинамики в различных возрастных группах пациентов, у которых ранее была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ).

Материал и методы. Исследованы 1846 больных с первичной артериальной гипертензией (АГ) с лабильным – пограничная и I степень (ст.) тяжести, и стабильным – II и III ст., течением, в возрасте 16-72 лет. Параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики оценивали методом эхокардиографии; состояние сонных, надлобковых и подключичных артерий – методом доплерографии; сосудов глазного дна – методом офтальмоскопии; сосудов почек – методами доплерографии и рентгеноконтрастной ангиографии; состояние брюшной аорты – при динамической сцинтиграфии почек и доплерографии.

Результаты. У больных первичной АГ были увеличение систолического артериального давления (АД), урежение сердечного ритма, снижение диастолического АД связанные с возрастом. Гиперкинетический тип гемодинамики чаще имел место у больных с лабильной АГ и при этом сочетался с психотическими расстройствами и синдромами; этот тип гемодинамики был не характерен для изменений гемодинамики при стабильной АГ.

Заключение. Эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) и чувствительность к ней больных при первичной АГ значительно уменьшались в старших возрастных группах. При стабильной АГ эта закономерность была выражена в значительно меньшей степени, возможно в связи с доминированием ренальных и вазоренальных механизмов резистентности к АГТ.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, возраст, центральная гемодинамика, изменения сердца и сосудов.

Aim. To investigate the parameters of central, intracardiac, and organ hemodynamics in various age groups, among the patients with previously diagnosed arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 1846 patients with primary AH of labile (borderline and Stage I AH) or stable (Stage II-III AH) clinical course, aged 16-72 years. Central and intracardiac hemodynamics parameters were assessed by echocardiography; carotid, suprapubic, and supraclavicular arteries were examined by Doppler ultrasound; retinal vessels – by ophthalmoscopy; renal arteries – by Doppler ultrasound and X-ray angiography; and abdominal aorta – by dynamic renal scintigraphy and Doppler ultrasound.

Results. In patients with primary AH, older age correlated with higher systolic blood pressure (BP), decelerated heart rate, and lower diastolic BP. Hyperkinetic hemocirculation type was more common in patients with labile AH, combining with psychotic disturbances and syndromes; however, this type was not common in participants with stable AH.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: lusov@list.ru

Тел.: 8-(916)-242-20-80

[¹Люсов В.А. – заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, ²Евсиков Е.М. – заместитель главного врача по медицинской части, ¹Теплова Н.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры Госпитальной терапии, ²Байкова О.А. – заведующая терапевтическим отделением, ²Ошнокова А.А. – городской врач].

Conclusion. Antihypertensive therapy effectiveness and response were substantially lower in older patients with primary AH. In stable AH, this inverse association was less strong, possibly due to dominating renal and renovascular mechanisms of antihypertensive treatment resistance.

Key words: Primary arterial hypertension, age, central hemodynamics, cardiac and vascular disturbances.

Гемодинамические нарушения, приводящие к развитию синдрома артериальной гипертензии (АГ) у человека, считаются одной из основных причин возникновения таких патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС), как ремоделирование сердца и сосудов, формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), атеросклеротические изменения сосудов, резко увеличивающих риск развития сосудистых поражений [1].

Причины изменений центральной и органной гемодинамики и их характер у больных первичной АГ в различные периоды жизни во многом остаются не уточненными. Предполагают, что в основе хронического повышения АД могут лежать различные варианты гемодинамических нарушений, однако наиболее распространена среди исследователей концепция, согласно которой у большей части таких больных причиной повышения АД может быть увеличение сердечного выброса и учащение ритма сердца (гиперкинетический тип гемодинамики) [2,3]. Однако выполненные исследования не привели к получению однозначных результатов и формированию единой точки зрения, при этом изучение вопроса в сравнительном возрастном аспекте, прицельно не проводилось [3-5].

Определение гемодинамических изменений и механизмов развития АГ в детском и подростковом возрасте позволило установить, что у детей в возрасте до 12 лет преобладают реноваскулярные и почечные паренхиматозные симптоматические АГ, и существует разнообразие гемодинамических вариантов. В более старших возрастах, 12-18 лет, при сходной гемодинамической картине чаще встречается гипертоническая болезнь (ГБ) [6].

Также существует мнение, что в основе первичной АГ у лиц молодого возраста могут лежать клинически не диагностируемые формы наследственных аномалий и заболеваний почек, их сосудов, органов мочевыделительной, эндокринной и ССС, с присущими им гемодинамическими нарушениями [7,8].

В пожилом возрасте развитие первичной АГ чаще связывают с нефросклерозом, уменьшением числа действующих нефронов [9], повышением чувствительности к поваренной соли, с формированием объем-зависимых эпизодов повышения АД [10], со снижением растяжимости аорты и ее органных ветвей [16], при уменьшении синтеза гуморальных медиаторов вазодилатации и увеличении выработки прессорных факторов [11]. Особенностью гемодинамических наруше-

ний у этих больных, видимо, является большой процент случаев изолированной систолической АГ (ИСАГ) [12,13].

Недостаточность сведений о характере гемодинамических изменений и их значимости в патогенезе первичной АГ в различные периоды жизни больных явилась основанием для выполнения данного исследования, целью которого стала оценка изменений центральной, внутрисердечной и органной гемодинамики в различных возрастных группах пациентов, у которых ранее была диагностирована первичная АГ — ГБ. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Исследовать состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных первичной АГ в различных возрастных группах.
- Определить частоту сосудистых изменений у больных АГ в различных группах, с возрастным диапазоном 16-72 года.
- Оценить эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) у больных ГБ в зависимости от возраста и характера течения АГ.

Материал и методы

Исследование было проведено с участием 1846 больных, в т.ч. 837 мужчин и 1009 женщин в возрасте 16-72 лет, поступивших в терапевтические и кардиологические отделения ГКБ № 15 г. Москвы за последние 18 лет. Из всей совокупности обследованных были выделены 5 групп (гр.) больных различного возраста. Дополнительно каждую гр. разбили на 2 подгруппы (пгр.): с лабильной (ЛАГ) — пограничная АГ (ПАГ) и I степени (ст.) тяжести и стабильной АГ (САГ) — АГ II и III ст. тяжести. В I гр. включили 138 больных в возрасте 16-29 лет (средний возраст $24,7 \pm 0,8$), в т.ч. 66 мужчин и 72 женщины с ПАГ и АГ I ст. тяжести. II гр. составили 326 больных, в т.ч. 182 мужчины и 144 женщины в возрасте 30-39 лет (средний возраст $36,2 \pm 0,7$). В III гр. вошли 495 больных в возрасте 40-49 лет (средний возраст $46,1 \pm 0,9$), в т.ч. 233 мужчины и 262 женщины. В IV гр. включили 574 больных в возрасте 50-59 лет (средний возраст $56,3 \pm 1,1$), в т.ч. 207 мужчин и 367 женщин. В V гр. — 373 больных в возрасте 60-72 лет (средний возраст $67,5 \pm 1,1$), в т.ч. 149 мужчин и 224 женщины. Тяжесть АГ у больных оценивали по классификации ВОЗ, МОАГ (1997). В I гр. было 23 больных с ПАГ, АГ I ст. — 44 чел. и АГ II ст. — 71; во II гр. с ПАГ — 85, с АГ I ст. — 142, II ст. — 49 и III ст. — 50; в III гр. — 62, 103, 175 и 155; в IV гр. — 49, 213, 211 и 101; в V — 30, 151, 130 и 62, соответственно. Со злокачественной АГ были 89 больных, в т.ч. во II гр. — 35, в III — 10, в IV — 24, в V — 20. Длительность заболевания составляла в I гр. 2-18 лет (в среднем $5,3 \pm 0,4$), во II при ЛАГ — 0-21 года (в среднем $5,6 \pm 0,6$), при САГ — 0-18 (в среднем $9,9 \pm 0,8$); в III при ЛАГ — 0,5-

23 лет (в среднем $9,0 \pm 2,3$), при САГ — 1-30 лет (в среднем $13,9 \pm 1,1$); в IV — при ЛАГ 1-32 лет (в среднем $10,4 \pm 0,9$), при САГ 1-30 лет (в среднем $13,2 \pm 1,6$); в V гр. — при ЛАГ 1-30 лет (в среднем $12,1 \pm 1,3$), при САГ 3-30 лет (в среднем $16,6 \pm 1,3$).

Критерии исключения: не включали в исследование больных с циррозом печени, с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН), с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и азотемией, с креатинином плазмы > 170 мкмоль/л, с анемией и уровнем гемоглобина < 100 г/л, со злокачественными новообразованиями, с дыхательной недостаточностью $> I$ ст., с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Характер сопутствующей патологии у обследованных больных приведен в приложении 1.

В I гр. больных нормализовать АД без антигипертензивных препаратов (АГП) только с помощью седативной и диетотерапии, удалось у 32 больных. Монотерапию получали 97 больных, лечение двумя АГП — 9. Диуретики (Д) включали в комплексную АГТ у 16 больных. Во II гр. эти показатели составляли 121, 47 и 56, соответственно, а терапию тремя и более АГП получали 102 больных, лечение Д — 86 больных. В III гр. эти показатели составили: 66, 99, 99, 231 и 132; в IV — 86, 124, 153, 211 и 162; в V — 23, 105, 93, 152 и 112, соответственно. Основными классами используемых АГП были: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рениприл; антагонисты кальция (АК) — коринфар, кордафлекс, амлодипин, стамло, β -адреноблокаторы (β -АБ) — анаприлин, метопролол, бисопролол, конкор; препаратами центрального антиадренергического действия — гемитон, метилдопа, эстулик, моксонидин.

Все больные прошли клинико-биохимическую и инструментальную диагностику симптоматических АГ по двухэтапной схеме, разработанной в ВКНЦ АМН СССР (Г.Г.Арабидзе, 1978). Анализировали наличие таких факторов риска (ФР) АГ, как метаболический синдром (МС), ожирение (Ож), врожденные и приобретенные заболевания почек, патология эндокринных органов. Наличие и выраженность Ож оценивали по величине индекса массы тела (ИМТ). Для этого использовали классификацию Ож ВОЗ (1995г). Ож считали значения ИМТ > 25 кг/м². Показатели частоты Ож у больных ЛАГ были самыми низкими во II гр. — 53,1% и самыми высокими в V гр. — 72,2%. ИМТ увеличивался по мере повышения значений возраста больных в гр. Он был самым низким в I гр., в среднем $27,4 \pm 0,9$ кг/м² и выше на 8,1%; 8,1%; 14,1% и 18,9% — в II-V гр. У больных САГ средние значения ИМТ были минимальными в I гр. самых молодых больных и выше на 9,4%; 17,9%; 13,3% и 20% во II-V гр.

Уровень АД определяли при тонометрии с помощью ртутного сфигмоманометра, в положении больного лежа или сидя, повторяли измерение после интервала 1-2 и 10-15 мин. Кратность измерения составляла не менее 2-3 раз за сут. В протоколе исследования учитывали все полученные значения АД. Параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики исследовали (ЭхоКГ) и радиокардиографическими методами. ЭхоКГ выполняли на аппарате "Acuson — 128XP" фирмы "Acuson Corporation" (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в В-режиме по методу Simpson (1988). Радиокардиографию выполняли на амплитудном ана-

лизаторе лаборатории "Гамма" с индикатором индий-113^m. Высчитывали такие показатели насосной функции, как ударный объем ЛЖ (УО) в мл, который относили на м² поверхности тела — показатель сердечного индекса (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление кровотоку (ОПСС). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) по методике, приведенной в "Руководстве по кардиологическим расчетам Системы Компьютерной Сонографии Акусон 128XP". Динамическую сцинтиграфию почек и радионуклидную ангиографию проводили на сцинтилляционной гамма-камере "МБ9200", "Гамма" (Венгрия) по методике описанной в работах Зубовского Г.А. (1992) по компьютерным программам, разработанным Сошиным Л.Д. и Махнушевым В.П. (1990). В качестве индикатора использовали препарат ДТПА-технеций-99m. На одно исследование вводили препарат в дозе 40-80 МБк, лучевая нагрузка на почки 1,9МЗв, на все тело — 0,16 МЗв. Методика позволяет оценивать состояние абдоминальной аорты, симметричность кровотока по внутрисердечным артериям, динамику накопления и выведения радионуклида в ткани почек и скорость его выделения в чашечно-лоханочную систему.

Исследование артерий почек, шеи и аорты выполняли на ультразвуковом аппарате "Esaote Technos MP" (Япония) в режиме цветового доплеровского картирования. Оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектуру обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренально-аортальный индекс, диаметр артерии. Данные показатели измеряли на основной почечной артерии, а также на артериях I и II порядка обеих почек по методу, описанному в работе В.П. Куликова (1997).

Обработку данных выполняли, используя методы вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ "Excel" и "Statgraphics", версия 2.6. Для непрерывных переменных применяли "t-критерий" Стьюдента, для частотных параметров — критерий χ^2 или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью "U-критерия" Манна-Уитни. Достоверно значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Самыми низкими средние значения систолического АД (САД), при поступлении в стационар были у больных ЛАГ в I гр. (возраст 16-29 лет), а самыми высокими — в самой старшей возрастной гр. 60-72 года (рисунок 1). Различие исходных средних показателей САД между гр. I-V было достоверным и составляло +12,5% ($p < 0,02$). Различие показателей САД после лечения также было достоверным и составляло +8,3% ($p < 0,001$). Такая закономерность отмечалась только при оценке уровня САД, но не диастолического АД (ДАД) после лечения.

В гр. больных САГ сходная тенденция наблюдалась по средним значениям САД, так различие показателя в самой молодой и самой возрастной гр.

составляло +9,7% ($p<0,01$). Уровень ДАД при САГ наоборот имел достоверную тенденцию к снижению с возрастом. Величина ДАД при поступлении больных в стационар существенно различалась в гр. II-V. Она была ниже при поступлении в гр. больных старшего возраста на – 11% ($p<0,03$), а после курса АГТ ниже на 6,6% ($p>0,1$) (рисунок 2).

Следовательно, тяжесть САГ была большей у больных старшего возраста, а диастолической АГ (ДАГ) существенно меньшей, что было более характерно для больных САГ.

Показатели центральной гемодинамики в гр. больных ЛАГ характеризовались более низкими средними значениями частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и более высоким уровнем ОПСС, в гр. более пожилого возраста (таблицы 1, 2). Различие средних величин ЧСС в гр. больных ЛАГ было максимальным между II и V гр. – на 22,6% ($p<0,001$). У больных САГ различие между II и IV гр. составляло 25,7% ($p<0,01$) и между гр. II и V – 24,2% ($p<0,01$). Отличие средних величин ОПСС в гр. больных ЛАГ было максимальным между гр. II и V и на 25,5% превышало показатель гр. больных более молодого возраста ($p<0,05$). У больных САГ это различие не было достоверным ($p>0,2$). Максимальным различие показателя было между III и V гр.: на 14,8% выше в гр. более пожилых. Показатели насосной функции ЛЖ – сердечный, ударный индексы, УО, в малой степени были связаны с возрастом исследованных больных АГ и достоверно не различались между группами II-V. При этом и в гр. больных ЛАГ, и у больных САГ самые низкие средние значения сердечного выброса (сердечного индекса) отмечены в старших возрастных гр.

Гиперкинетический тип гемодинамики был практически только у больных ЛАГ. Частота форм гиперкинетического кровообращения была

в целом в 4,5 раза выше у больных ЛАГ, чем при САГ – 17,5% случаев vs 3,9% ($p<0,01$). В гр. больных ЛАГ разного возраста частота гиперкинетических вариантов гемодинамики составляла 7,3-28% и была максимальной в III гр. (40-49 лет). Частота эукинетического кровообращения была самой высокой во II гр. – 91%, существенно и достоверно снижаясь в более старших возрастных гр. – до 42,8-57%. Гипокинетический вариант гемодинамики отсутствовал в самых младших возрастных гр. 16-29 лет и 30-39 лет, а в более старших составлял 13,6-28% и без существенных различий между гр. III-V.

У больных САГ частота гиперкинетического кровообращения составляла в гр. от 0 до 11,5%, эукинетического типа была примерно сходной в гр. – 75-82,6%, а гипокинетического 12,8-17,4% и существенно не различалась в гр.

Фактор возраста не имел существенной связи с частотой ГЛЖ в гр. больных ЛАГ. По данным метода ЭхоКГ самая высокая частота симметричной ГЛЖ у больных ЛАГ была отмечена в I гр. самых молодых больных – 47,7%, в остальных гр. она составила 20,1-39,8%, отличие между гр. II-V не было достоверным. Частота изолированной гипертрофии МЖП составляла в гр. больных 0-2,4%. При этом, случаи гипертрофии МЖП отсутствовали у больных в I, II и V гр. ЛАГ. Частота случаев с дилатацией ЛЖ составляла от 0% (в I гр.) до 2,7% в гр. IV и V больных ЛАГ. Частота случаев утолщения аорты значительно увеличивалась только в гр. III-V. Признак совсем не присутствовал в I гр., во II – с частотой 0,8%, а в группах III-V – у 47,3-59,7% больных. Отличие от показателей I и II гр. было достоверным и значимым.

У больных САГ частота симметричной ГЛЖ также не была связана с фактором возраста. Она составляла 67,9% в I гр. и 50-72,9% в гр. II-V. Различие между гр. было недостоверным. Частота

Таблица 1

Данные инструментальных методов исследования и показатели гемодинамики в группах больных ЛАГ различного возраста (частота признака в %; $M \pm m$ и пределы отклонений)

Возраст больных, число исследованных (n)	16-29 лет (n=67)	30-39 лет (n=227)	40-49 лет (n=175)	50-59 лет (n=262)	60-72 года (n=181)
Методы исследования, показатели	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.
ЭхоКГ:	n=44	n=119	n=83	n=134	n=93
ГЛЖ (симметричная)					
Утолщение МЖП	21(47,7%)	29(24,4%)	21(25,3%)	27(20,1%)	37(39,8%)
ПМК	0	0	2(2,4%)	1(0,7%)	0
Уплотнение аорты	18(40,9%)	3(2,5%)	2(2,4%)	2(1,5%)	8(8,6%)
	0	1(0,8%)	41(49,4%)	80(59,7%)	44(47,3%)
Рентгенография сердца:	n=7	n=212	n=173	n=257	n=169
Расширение влево	2(3%)	30(14,1%)	22(27,8%)	145(56,4%)	113(66,9%)
Уплотнение аорты	0	0	1(1,3%)	19(7,4%)	42(24,8%)
Кальциноз аорты	0	0	0	18(7%)	39(23,1%)

Таблица 1 (продолжение)

Данные инструментальных методов исследования и показатели гемодинамики в группах больных ЛАГ различного возраста (частота признака в %; $M \pm m$ и пределы отклонений)

Возраст больных, число исследованных (n)	16-29 лет (n=67)	30-39 лет (n=227)	40-49 лет (n=175)	50-59 лет (n=262)	60-72 года (n=181)
ЭКГ:	n=67	n=227	n=175	n=262	n=181
Изменения	12(17,9%)	39(17,2%)	44(25,1%)	79(30,1%)	56(31%)
трофики ЛЖ					
Признаки ишемии ЛЖ	1(1,5%)	37(16,3%)	14(8%)	29(11,1%)	12(6,6%)
Рубцовые изменения ЛЖ	2(3%)	19(8,4%)	15(8,6%)	20(7,6%)	68(37,6%)
Признаки ГЛЖ и перегрузки ЛЖ	18(26,8%)	0	0	0	23(12,7%)
Офтальмо-скопия:	n=67	n=138	n=106	n=164	n=92
Умеренное сужение артерий (Salus 1)	7(10,4%)	21(15,2%)	39(36,8%)	30(18,3%)	46(50%)
Выраженное сужение артерий (Salus 2)	39(58,2%)	10(7,2%)	13(12,3%)	10(6,1%)	43(46,7%)
Сужение артерий и полнокровные вены	38(56,7%)	21(15,2%)	26(24,5%)	29(17,7%)	12(13%)
Изменение только вен	25(37,3%)	8(5,8%)	7(6,6%)	12(7,3%)	7(7,6%)
Миопия средней тяжести и тяж.	21(31,3%)	10(7,2%)	3(2,8%)	5(3%)	7(7,6%)
Склерозирование артерий	0	0	0	0	23(25%)
Радиокардио-графия:	-	n=41	n=50	n=44	n=36
САД (мм рт.ст.)	-	141,3 $\pm$ 3,3 (112-190)	145,2 $\pm$ 1,9 (140-160)	140,4 $\pm$ 1,5 (120-160)	159,3 $\pm$ 3,2 (150-180)
ДАД (мм рт.ст.)	-	92,9 $\pm$ 2,9 (68-140)	91,2 $\pm$ 1,3 (84-100)	91,3 $\pm$ 1,3 (84-112)	103 $\pm$ 2,6 (90-120)
ЧСС (в мин.)	-	74,2 $\pm$ 1,4 (56-90)	67,2 $\pm$ 2,1 (56-80)	68,1 $\pm$ 2,0 (35-92)	57,4 $\pm$ 1,6 (40-66)
СИ (л/мин/м ²)	-	3,8 $\pm$ 0,12 (2,85-5,17)	3,7 $\pm$ 0,26 (2,36-5,9)	3,5 $\pm$ 0,11 (2,22-4,8)	3,4 $\pm$ 0,20 (2,05-5,52)
УО (мл)	-	92,3 $\pm$ 3,9 (74-155)	90 $\pm$ 5,4 (59-136)	100 $\pm$ 3,0 (57-140)	94,4 $\pm$ 3,3 (71-120)
УИ (мл/м ²)	-	50,5 $\pm$ 1,8 (34-78)	52,4 $\pm$ 3,0 (33-75)	55,3 $\pm$ 1,7 (28,5-84)	52,8 $\pm$ 2,2 (37-72)
ОПСС (дин/сек/см ⁻⁵)	-	1389 $\pm$ 76 (728-2642)	1559 $\pm$ 96 (802-2305)	1445 $\pm$ 53 (983-2114)	1865 $\pm$ 91 (1225-2525)
Тип гемодинамики:					
гипокинетический	-	0	14(28%)	6(13,6%)	10(27,8%)
эукинетический	-	38(92,7%)	22(44%)	31(70,4%)	20(55,5%)
гиперкинетический	-	3(7,3%)	14(28%)	7(15,9%)	6(16,7%)
Ангиография					
<u>ДСП, аортография:</u>	n=38	n=59	n=42	n=73	n=55
Деформация абдомина.аорты	0	0	1	0	2
<u>Допплер артерий шей:</u>	n=45	n=62	n=77	n=85	n=74
изменение кровотока по:					
Сонным	0	0	0	0	0
Надблоковым	0	1	0	0	0
Позвоночным	0	1	0	0	0
<u>Ангиография, доплер:</u> почечных артерий (а.):	n=40	n=69	n=71	n=63	n=56
Стеноз основной а.	0	1	1	0	0
Стеноз добавочной а.	0	1	0	0	0
Добавочные а.	0	2	0	0	0
Вазоуретральный конфликт	0	1	0	0	0

Примечание: ДСП – динамическая сцинтиграфия почек; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МК – митральный клапан.

изолированной гипертрофии МЖП также не увеличивалась в более старших гр. больных и колебалась в пределах 3,1-16,2%. Различия недостоверны. Частота дилатации ЛЖ составляла от 0% в группах I, III и IV до 16,7% в группах II и V. Признак уплотнения стенок аорты закономерно чаще встречался в более старших возрастных группах: 10,4% в III, 36,4% — в IV и 66,7% — в V (отличие от III гр. достоверное, $p_{3-4} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,001$). В гр. самого молодого возраста (в I и II) таких случаев выявлено не было. Частота пролапса митрального клапана (ПМК) была самой высокой в I гр. — более чем у трети больных (37,7%), а в гр. II-V 3-13,2%. Признаки кальциноза аортального и митрального клапана, атеросклеротического стеноза аорты определяли этим методом только в самых старших возрастных группах IV и V, с частотой 9,1-16,7%.

В малой степени были связаны с увеличением возраста больных АГ показатели частоты патологических изменений на ЭКГ, в т.ч. такие как признаки изменения трофики, ишемии и рубцовых поражений миокарда. Только такое нарушение внутрисердечной проводимости, как передний левый гемиблок, обнаружили в гр. больных с разной частотой, по мере увеличения их возраста. Во II гр. частота нарушения составила 5,5%, а в V гр. достоверно выше — у 32,2% больных АГ (различия достоверно, $p_{2-5} < 0,03$).

По данным рентгенографии сердца увеличение сердца влево у больных ЛАГ было четко связано с фактором возраста; так минимальная частота признака была обнаружена у больных I гр. — 3%, во II — 14,1%, в III — 27,8%, в IV — 56,4% и самая высокая была в V гр. — 66,9%. Различия между гр. I-III, I-IV и I-V существенно и достоверно.

У больных САГ частота рентгенологически распознаваемого увеличения ЛЖ в несколько раз увеличивалась в направлении от гр. I (2,8%), к гр. более старших возрастов: во II — 39,4% и 75-88,8% — в гр. III-V.

Признаки ГЛЖ по ЭКГ-данным наиболее часто обнаруживали у больных ЛАГ в I гр. самых молодых больных — у 26,8%. В трех других гр. больных более старшего возраста такие изменения отсутствовали, а в самой старшей гр. (V) их доля составляла 12,7%. У больных САГ частота ЭКГ-признаков ГЛЖ была также самой высокой среди сравниваемых в I гр. — 47,8%, а в остальных четырех гр. колебалась 11,2-19,8% без существенного и достоверного различия между этими гр.

Суммарная частота идентифицированных форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была в несколько раз выше в гр. больных АГ старших возрастов. Она составила 75,7% в V гр., в основном за счет форм хронической ИБС (кардиосклероза и стенокардии) — 43,2%, 21,6% в гр. 60-69 лет и только 17,4% в группе больных в возрасте 30-39 лет. В первых двух гр. больных 16-29 и 30-39 лет такие

формы ИБС отсутствовали. В то же время, в I гр. была самой высокой частота диагностики ПМК — 38,3% (в других гр. 2,2-4,2%). Во II гр. был самым высоким процент случаев постмиокардитического кардиосклероза — 4,3% (в группах IV и V такие случаи отсутствовали). В первых двух гр. также отсутствовали случаи атеросклероза аорты, в других гр. их частота составляла 2,1-5,4%, мерцательной аритмии в других 4,2-5,7%, застоя в малом круге кровообращения 1,4-5,4%.

Такие формы врожденных и приобретенных изменений абдоминальной аорты, как девиация и извитость у больных ЛАГ отсутствовали в гр. самых молодых больных (I и II), а в трех других встречались с частотой 0-5,4%. Патология сонных, позвоночных и надблоковых артерий, в т.ч. стенозирование сосудов, их девиация, снижение линейного кровотока в них на $\geq 15\%$ встречалась в гр. больных ЛАГ с частотой от 0% (гр. I и III) до 2,2% (гр. II и IV, V).

В гр. больных САГ патологию брюшной аорты диагностировали с частотой от 0% (I, III, IV гр.) до 3,1% (II гр.), извитость подвздошных артерий — от 0% (I, III, IV гр.) до 2,1% (II гр.).

Патология сонных, позвоночных и надблоковых артерий при САГ выявлялась с частотой от 0% (I, II гр.) до 3,1% (III, IV и V гр.). Иными словами, изменения кровоснабжения мозга по этим артериям наблюдались у больных САГ, только начиная с возраста > 40 лет.

Изменения почечных артерий имели место в гр. больных ЛАГ с различной частотой и независимо от возраста больных, в т.ч. добавочная почечная артерия: с частотой 0-2,9%, стеноз добавочной почечной артерии — 0-1,4%, стеноз основной почечной артерии — 0-1,4%, вазоуретральный конфликт — 0-1,4%. Наиболее часто признаки патологии почечных сосудов диагностировались во II гр. (7,2%) и отсутствовали в гр. I, IV и V. Всего признаки патологии почечных сосудов у больных ЛАГ были выявлены методами рентгено-контрастной ангиографии и доплерографии в 2% случаев (6 из 299 исследований).

У больных в гр. САГ были обнаружены более разнообразные и многочисленные формы патологии почечных артерий, чем при ЛАГ: добавочные артерии — с частотой 0-8,5%, стеноз добавочной артерии — 0-1,5%, извитость добавочной артерии — 0-1,5%, стеноз одной почечной артерии — 0-2,4%, фибромаскулярная дисплазия — 0-6,4%, стеноз двух почечных артерий — 0-1,2%, вазоуретральный конфликт — 0-1,2%, аорто-мезентериальный “пинцет” — 0-1,5%, ангиосклероз полюса одной почки — 0-3,1%, замедление венозного оттока от почки — 0-1,5%, дефект кровотока в корковом слое одной из почек — 0-1,5%, компрессия почечной артерии — 0-1,3%. Семь других видов вазоренальной патологии отмечались только у больных САГ. Признаки

такой патологии наиболее часто имели место в I-III гр. больных (8,5-14,9% исследований), реже всего у больных IV гр. (4,0% исследований). Всего признаки патологии почечных сосудов и абдоминальной аорты были отмечены в 8,1% (в 26 из 322 исследований) больных САГ, т. е. в 4 раза чаще, чем в гр. больных ЛАГ; различие достоверно ($p < 0,01$).

Оценка состояния сосудов глазного дна у больных ЛАГ позволила отметить, что умеренное сужение артерий типа Салюс 1 более редко находили у самых молодых больных (в I гр.) — в 10,4% случаев, во II — 15,2%, а в более возрастных гр. — в III (36,8%) и V (50%) достоверно чаще ($p_{1-3} < 0,05$; $p_1 < 0,001$). Напротив, более выраженные изменения сосудов, с полнокровием вен, наиболее часто отмечали в самой молодой — I гр. больных — 56,7%, что было достоверно выше, чем в каждой из более старших гр. II-V: 13-24,5%. Изолированное расширение только венозных сосудов глазного дна было обнаружено у трети (37,3%) больных I гр. и гораздо реже в остальных II-V гр. 5,8-7,6%. В этой гр. был и самый высокий процент частоты форм миопии среднего и тяжелого течения — 31,3%, в других гр. II-V в пределах 3-7,6%.

В I-V гр. больных САГ начальные изменения артерий глазного дна диагностировали с частотой 9-26,5% и независимо от возраста. Изменения типа Салюс 2 наиболее часто наблюдали в I гр. у самых молодых больных — 67,1% и достоверно реже в остальных гр. — 15,6-36,8%. Сужение артерий и полнокровие вен также наиболее часто отмечали в I гр. — 54,3% больных и достоверно реже в других четырех — от 17,6% во II, до 27% — в IV. Изолированное расширение только вен глазного дна наблюдали в I гр. почти у половины больных (45,7%), в других четырех гр. достоверно реже — от 2,2% до 8,8%. Миопия средней и тяжелой ст. также чаще имела место в I гр. — 41,4%, в четырех других — 1,4-10,4%, различие с I гр. статистически достоверное.

Признак склерозирования артерий глазного дна обнаружен при ЛАГ только в самой возрастной — V гр. больных — 25%, а при САГ в гр. II-IV с частотой 5,2-8,8% и достоверно более чаще в самой возрастной V гр. — 41,6% больных. Кровоизлияния

и плазморрагии на глазном дне имели место только у больных САГ с частотой 0-9,1% и независимо от возраста больных.

Эффективность АГТ значительно отличалась в гр. больных ЛАГ различного возраста. Нормализации АД без медикаментозной АГТ за период стационарного лечения удалось достичь у 62% больных во II гр. (30-39 лет), у 46,1% в III гр. (40-49 лет), у 36% в IV гр. (50-59 лет) и только у 14,3% — в самой старшей гр. (60-72 года). Различия между гр. II-IV ($p < 0,05$) и II-V ($p < 0,01$) достоверны. Нормализовать АД одним АГП удалось у 19% больных во II гр., у 30,8% — в III, у 36% — в IV и у 42,8% — в V. Различие между гр. II-V было достоверным ($p < 0,05$). Лечение двумя и более АГП позволило нормализовать АД у 19% больных во II гр., у 23,1% — в III, у 28% — в IV и у 42,9% — в V. Различия между гр. II-V были статистически достоверными ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что у больных ЛАГ чувствительность к АГТ уменьшается с возрастом.

При стабильном течении АГ различия в эффективности АГТ в гр. больных различного возраста были менее выраженными и недостоверными. В лечении ≥ 2 препаратами нуждались 71,3%; 75%; 71% и 68,4% больных в гр. II, III, IV и V соответственно.

Полной нормализации АД (уровень САД < 140 мм рт.ст. за последние 7 дней лечения) удалось достичь в I гр. у всех 138 (100%) больных, во II — у 247 (75,8%), частичной (САД < 160 мм рт.ст.) — у 44 (13,5%) и у 35 (10,7%) больных стабильной нормотензии достичь не удалось — отдельные значения АД за этот период превышали величину 160 мм рт.ст. В III гр. эти показатели составили 319 (64,4%), 166 (33,5%) и 10 (2,1%); в IV — 417 (72,6%), 133 (23,2%) и 24 (4,2%); в V — 277 (74,3%), 75 (20,1%) и 21 (5,6%), соответственно. Процент больных с признаками резистентности к проводимой многокомпонентной АГТ составлял в гр. II-V различного возраста 2,1-10,7% и достоверно не различался.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило уточнить ряд спорных вопросов о характере гемодинамических

Таблица 2

Данные инструментальных методов исследования и показатели гемодинамики в группах больных САГ различного возраста (частота признака в %; $M \pm m$ и пределы отклонений)

Возраст больных, число исследованных (n)	16-29 лет (n=71)	30-39 лет (n=99)	40-49 лет (n=330)	50-59 лет (n=312)	60-72 года (n=192)
Методы исследования, показатели	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.
ЭхоКГ:	n=53	n=68	n=153	n=129	n=97
ГЛЖ (симметричная)	36(67,9%)	34(50%)	111(72,5%)	94(72,9%)	49(50,5%)
Утолщение МЖП	19(35,8%)	11(16,2%)	14(9,1%)	12(9,3%)	3(3,1%)
ПМК	20(37,7%)	2(3%)	12(7,8%)	17(13,2%)	2(2,1%)
Уплотнение аорты	0	0	16(10,4%)	47(36,4%)	65(67%)

Рентгенография сердца:	n =71	n =99	n =330	n =312	n =192
Расширение влево	2(2,8%)	39(39,4%)	293(88,8%)	269(86,2%)	144(75%)
Уплотнение аорты	0	0	6(1,8%)	14(4,5%)	72(37,5%)
Кальциноз аорты	0	0	0	14(4,5%)	24(12,5%)
ЭКГ:	n=71	n=99	n=330	n=312	n=192
Изменения трофики ЛЖ	14(19,7%)	46(46,5%)	208(63%)	114(36,5%)	53(26,7%)
Признаки ишемии ЛЖ	1(1,4%)	15(15,1%)	37(11,2%)	73(23,3%)	102(53,1%)
Рубцовые изменения ЛЖ	0	15(15,1%)	12(3,6%)	62(19,9%)	13(6,8%)
Признаки ГЛЖ и перегрузки ЛЖ	34(47,8%)	16(16,2%)	37(11,2%)	41(13,1%)	38(19,8%)
Мерцание предсердий	0	0	12(3,6%)	10(3,2%)	26(13,5%)
Офтальмо-скопия:	n=70	n=68	n=154	n=137	n=89
Умеренное сужение артерий (Salus 1)	7(10%)	18(26,5%)	32(20,8%)	31(22,6%)	8(9,0%)
Выраженное сужение артерий (Salus 2)	47(67,1%)	25(36,8%)	24(15,6%)	44(32,1%)	37(41,6%)
Сужение артерий и полно-кровные вены	38(54,3%)	12(17,6%)	32(20,8%)	37(27%)	22(24,7%)
Изменение только вен	32(45,7%)	6(8,8%)	8(5,2%)	6(4,4%)	2(2,2%)
Миопия средней тяжести и тяж.	29(41,4%)	2(2,9%)	16(10,4%)	2(1,4%)	3(3,4%)
Склерозирование артерий	0	6(8,8%)	8(5,2%)	12(8,7%)	37(41,6%)
Радиокардио-графия:	-	n=46	n=52	n=64	n=39
САД (мм рт.ст.)	-	174,4±6,9 (110-220)	163,3±5,1 (140-192)	170,3±2,7 (142-210)	180,7±6,0 (134-240)
ДАД (мм рт.ст.)	-	112±5,3 (80-130)	105,8±3,9 (89-130)	106,3±1,5 (82-124)	99,1±2,7 (70-118)
ЧСС (в мин.)	-	84,4±3,0 (64-100)	79,3±2,4 (64-100)	62,7±1,2 (52-80)	64±0,9 (56-72)
СИ (л/мин/м ²)	-	3,2±0,17 (1,83-4,21)	3,6±0,20 (2,3-5,35)	3,0±0,08 (2,08-4,16)	2,9±0,08 (2,11-3,88)
УО (мл)	-	78,7±6,0 (43-120)	86,1±6,1 (66-150)	92,2±2,6 (68-121)	87±3,1 (61-121)
УИ (мл/м ²)	-	39,4±2,5 (27-59)	46,7±3,4 (28,6-83,6)	48,6±1,3 (35-65,6)	45,9±1,5 (31-61)
ОПСС (дин/сек/см ⁻⁵)	-	1845±106 (1302-2491)	1627±102 (857-2350)	1884±68 (1172-2620)	1910±85 (1283-2856)
Типы гемоди-намики:					
Гипокинетический	-	8(17,4%)	7(13,5%)	11(17,2%)	5(12,8%)
Эукинетический	-	38(82,6%)	39(75%)	51(79,7%)	34(87,2%)
Гиперкинетический	-	0	6(11,5%)	2(3,1%)	0
Ангиография					
ДСП, аортография:					
деформация абдомина. аорты	n=38	n=87	n=79	n=96	n=65
Доплер артерий шей. изменение кровотока по:	0	2	0	2	2
Сонным	n=49	n=72	n=77	n=85	n=74
Надблоковым	0	2	3	0	0
Позвоночным	0	0	2	1	0
Ангио., доплер почечных артерий (а.):	0	0	1	1	0
Стеноз основ-ной а.	n=47	n=82	n=68	n=74	n=51
Стеноз доба-вочной а.	0	2	0	1	1
Добавочные а.	0	0	1	0	0
Вазоуретральный конфликт	4	3	2	1	0
ФМД	0	1	0	0	0
Компрессия а.	3	0	1	0	0
Извитость под-вздошных а.	0	0	0	1	0
Аорто-мезентер. пинцет	0	1	0	0	1
Нарушение ве-нозного оттока	0	0	1	0	0
Ангиосклероз полюса почки	0	0	1	0	0

Примечание: ФМД – фибромаскулярная дисплазия артерии; ДСП – динамическая сцинтиграфия почек; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; Ангио. – рентгеноконтрастная ангиография; МК – митральный клапан.

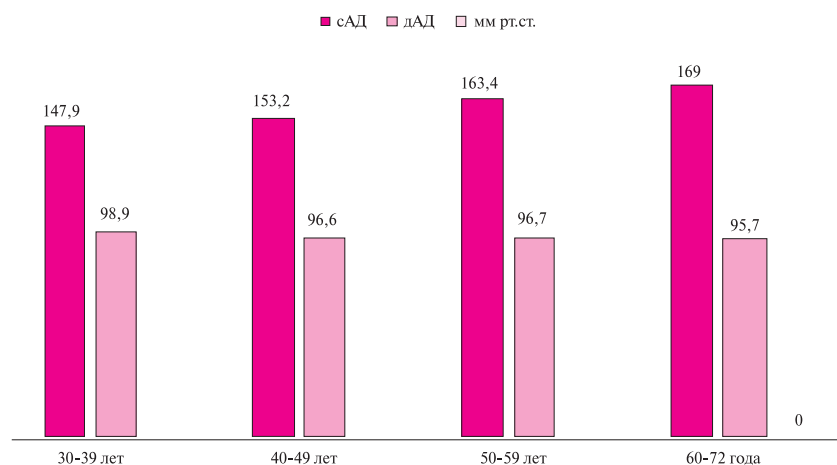


Рис. 1 Средний уровень САД и ДАД в различных возрастных гр. больных ЛАГ при поступлении в стационар.

изменений у больных первичной АГ в различные периоды жизни. Самыми существенными из выявленных изменений, связанных с возрастом, были увеличение САД, снижение ДАД и урежение сердечного ритма. Эти изменения не зависели от состояния насосной функции ЛЖ, от патологических изменений в миокарде и проводящей системе сердца. Их причины могут быть обусловлены изменениями условий центральной регуляции звеньев гемодинамического обеспечения. По имеющимся в литературе данным в патогенезе гемодинамических изменений при хронической АГ, с преимущественным повышением САД, основное место может принадлежать дисфункции барорецепторного звена регуляции. Снижение рецепторной и пейсмерной активности барорецепторной зоны каротидного синуса может вызвать изолированное повышение САД и урежение ЧСС [14]. Коррекция этой дисфункции с помощью электростимуляции барорецептора позволяет уменьшить тяжесть АГ у больных со злокачественным ее течением [15].

В настоящем исследовании не удалось обнаружить зависимость между возрастом больных АГ в гр. и такими патологическими изменениями сонных артерий, как деформация, извитость, стенозирование просвета и снижение скорости линейного кровотока, однако оценка методом ЭхоКГ восходящего отдела аорты позволила установить тесную связь между частотой случаев повышения эхоплотности стенки аорты и возрастом больных, поскольку эти изменения имели место в старших возрастных гр. больных с частотой 50-66% и отсутствовали в гр. лиц молодого возраста (< 30 лет).

Повышение плотности стенки аорты по мере старения организма человека морфологи связывают с увеличением в ней содержания клеточного и основного вещества соединительной ткани, нерастворимых солей кальция, с липоидозом интимы и атеросклеротическим ее поражением [16]. Непосредственная анатомическая близость

этих двух сосудистых областей позволяет предположить, что сходные изменения могут иметь место и в зоне каротидного синуса, быть причиной дисфункции барорецептора у таких больных. В пользу предположения свидетельствует статистика увеличения частоты хронических форм ИБС, кардиосклероза и стенокардии у больных, анатомическим субстратом которых чаще всего является коронарный атеросклероз.

Возраст больных, согласно полученным данным, не был фактором, существенно связанным с вариантами изменений центральной гемодинамики. Гиперкинетический тип гемоциркуляции в несколько раз чаще находили у больных ЛАГ, но при этом частота его диагностики не имела выраженной связи с их возрастом. Также была отмечена значимая связь между формированием гиперкинетической гемоциркуляции и наличием таких психоневрологических синдромов, как фобические неврозы, истерия, вегетативные пароксизмы, психопатии. В гр. больных ЛАГ такие изменения, как и варианты гиперкинетической гемоциркуляции, встречались в несколько раз чаще, чем при САГ. Можно отметить, что у больных с кризовым течением АГ ранее была обнаружена тесная связь между частотой кризов и наличием психоневрологической симптоматики сходного спектра [17].

Повышение ОПСС кровотоку, по мере увеличения возраста больных, было значимым только у больных ЛАГ, но не САГ. Эти данные позволяют предположить, что основными причинами увеличения ОПСС являются у больных ЛАГ "пассивные" механизмы, связанные с процессами старения структур ССС, с уменьшением эластичности и повышением жесткости сосудов сопротивления, а при САГ этот процесс начинается значительно раньше, уже в самых молодых возрастных гр., за счет "активных" патогенетических нейромышечных механизмов, приводящих к повышению периферической сосудистой резистентности.

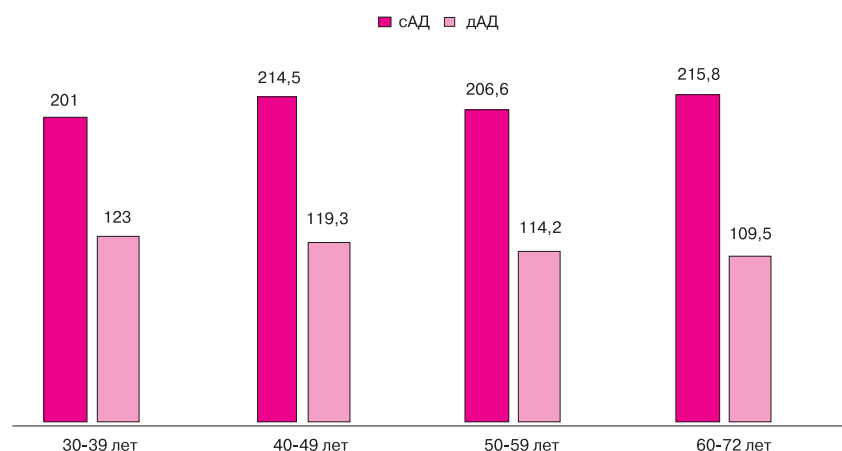


Рис. 2 Средний уровень САД и ДАД (в мм рт.ст.) в различных возрастных группах больных САГ при поступлении в стационар.

Фактор возраста у исследованных больных не был выраженно связан с частотой ГЛЖ, ни в гр. больных ЛАГ, ни в гр. больных САГ. При этом, частота ГЛЖ была самой высокой в самой молодой — I гр. больных, как при ЛАГ, так и при САГ. Можно связать такую высокую частоту не с особенностями течения АГ, а с высокой частотой (у более чем трети больных) такого клапанного дефекта, как ПМК и его вариантов с регургитацией крови в систолу. Во всех других гр. (II-V) частота ПМК была в 5,1-29,5 раза меньшей. Такая высокая частота ПМК была обусловлена составом I гр. больных АГ, в которой 60 из 138 больных были мужчины призывного возраста с врожденной патологией ССС, которые были направлены военными комиссариатами на экспертизу для уточнения причин АГ и характера ССЗ. Это предположение подтверждают и самые высокие значения частоты ЭКГ-признаков ГЛЖ в I гр. самых молодых больных ЛАГ и САГ.

Обнаруженная у больных САГ более высокая частота ГЛЖ (50-72%), чем у больных ЛАГ, в т.ч. и в более молодых гр. пациентов свидетельствует, что при стабильном повышении АД гиперфункция ЛЖ с компенсаторным увеличением массы ЛЖ может развиваться уже в молодом возрасте, и высокая частота ГЛЖ тесно связана с устойчивостью АГ, а не с возрастом больных.

Такие изменения, как кальциноз створок митрального, аортального клапанов и стенок аорты у исследованных были существенно связаны с возрастом, и встречались только в гр. больных > 50 лет, что свидетельствует в пользу их обменно-дегенеративного генеза и о малой зависимости от патогенетических механизмов формирования АГ.

В настоящем исследовании изменения почечных сосудов в несколько раз чаще имели место у больных САГ, чем ЛАГ, что свидетельствует о более значительном вкладе вазоренальных механизмов в патогенез САГ. При САГ были обнаружены 7

форм патологии почечных сосудов, которые были диагностированы только при этой АГ. Такие данные позволяют предположить, что определенные формы вазоренальной патологии могут быстро приводить к развитию устойчивой АГ и, напротив, у части больных с определенными формами вазоренальной АГ она длительно не прогрессирует, а протекает доброкачественно и лабильно.

При изучении особенностей патологии сосудов глазного дна у больных АГ установили, что они могут быть преимущественно связаны или с возрастом, или с тяжестью и устойчивостью АГ, или с сопутствующей патологией структур глаза. Изменения сосудов глазного дна с деформацией артерий и расширением вен в большей степени можно объяснить наличием у больных, как ЛАГ, так и САГ такого заболевания, как миопия и в меньшей степени с тяжестью АГ и возрастом больных. С возрастом больных АГ в большей степени были связаны такие изменения, как склерозирование артерий глаза, а со стабильностью и тяжестью течения АГ — кровоизлияния и плазморрагии в сетчатку.

Полученные результаты несколько отличаются от имеющихся в литературе и от традиционной трактовки причин гипертензивной ангиопатии сосудов глазного дна, которая предполагает, что характер и выраженность ангиопатии сосудов сетчатки целиком зависят от длительности и тяжести течения АГ [1,2]. В их развитии и прогрессировании при АГ имеет значение целый ряд факторов и сопутствующих заболеваний, таких как выраженные формы миопии, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, базальная гиперинсулинемия), повышение внутриглазного давления, патология липидного обмена и механизмы атерогенеза и др., что не всегда позволяет при оценке стадийности изменений при первичной АГ ориентироваться на выраженность ангиопатии сосудов сетчатки.

Эффективность АГТ в представленном исследовании в значительной мере была связана с возрастом больных, что наиболее отчетливо видно у пациентов с ЛАГ. У них потребность в АГТ значительно возрастала по мере старения. В то же время, при стабильной АГ, показатели эффективности АГТ существенно не различались в возрастных гр. Эти данные позволяют предположить, что чувствительность к АГТ у больных АГ с возрастом уменьшается, что наглядно проявляется у пациентов с умеренной (лабильной) АГ. При САГ, более тяжелой АГ, влияние факторов возраста не столь очевидно, видимо, из-за того, что маскируется действием мощных патогенетических механизмов, вызывающих длительное и устойчивое повышение АД.

В литературе приведены разрозненные сведения, объясняющие причины снижения эффективности АГТ и повышения потребности в АГП у больных АГ с возрастом. Предполагают, что одной из причин такой недостаточности может быть ИСАГ [9,13]. Высокую распространенность АГ у лиц пожилого возраста и сниженную чувствительность к АГТ также предположительно связывают с уменьшением числа действующих нефронов, уменьшением растяжимости аорты, повышением чувствительности к поваренной соли и эндотелиальной дисфункцией [10,11].

Увеличение частоты ИСАГ и признаки возможного уменьшения растяжимости аорты были верифицированными факторами, с которыми можно было связать снижение эффективности АГТ у обследованных больных.

Заключение

Таким образом, основными изменениями гемодинамики у больных первичной АГ, связанными с возрастом, являются увеличение САД, урежение сердечного ритма и снижение ДАД. Гиперкинетический тип гемоциркуляции при этом значительно чаще диагностируют у больных ЛАГ, он мало характерен для изменений гемодинамики при САГ и часто сочетается с психотическими расстройствами и синдромами.

Литература

1. Биверс Т., Лип Г., 'Брайен Э.О. Артериальная гипертония и риск сердечно-сосудистых заболеваний. В кн. ABC of Hypertension. BMJ Books. Пер.с англ. Бином 2005; 16-7.
2. Гогин Е.Е. История изучения проблемы артериальной гипертонии и классификация гипертонической болезни. В кн. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. Москва "Медиа Медика" 2005; 21-40.
3. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии). В кн. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. Москва "Медиа Медика" 2005; 41-60.
4. Дастан Х.П. Методы исследования гемодинамики у больных гипертонией. В кн. Артериальная гипертензия. Под ред. И.К.Шхвацабая, Дж.Х.Лара. Москва "Медицина" 1980; 94-100.
5. Julius S, Krause L, Schork N, et al. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseh. Michigan. J Hypertension 1991; 9: 77-84.
6. Кисляк О.А. Артериальная гипертония у подростков. В кн. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. Media Medica 2005; 471-89.
7. Report of Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987; 79: 1-25.
8. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России. Педиатрия 2003; 2(Приложение 1): 1-31.
9. Остроумова О.Д. Артериальная гипертония у пожилых. В кн. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред.

Частота и выраженность ГЛЖ сердца у больных первичной АГ в малой степени зависит от возрастного фактора и в значительной степени связана с устойчивостью повышения АД. Одной из частых причин ГЛЖ у больных АГ молодого возраста является сочетание заболевания с ПМК и с регургитацией крови в желудочек. Изменения сердца и сосудов типа кальциноза митрального, аортального клапанов и стенок грудной аорты диагностируют у больных первичной АГ, практически только в возрасте > 50 лет.

Частота таких патологических изменений артерий шеи у больных первичной АГ, как извитость, деформация, стенозирование просвета со снижением в них скорости линейного кровотока, выявляемых при доплерографии, не имеет существенной связи с возрастом пациентов, при этом частота признаков уплотнения стенок грудной аорты, по результатам методов лучевой диагностики, значительно увеличивается, односторонне с изменением возраста больных.

Патологическими изменениями сосудов глазного дна у больных первичной АГ, в наибольшей степени связанным с возрастом, являются признаки склерозирования артерий. Частота кровоизлияний и плазморрагий в сетчатку у таких больных в значительной степени определяется наличием тяжелой САГ, а выраженная деформация артерий и расширение вен глаза — сочетанием с выраженными формами миопии.

Признаки врожденной и приобретенной патологии почечных сосудов в несколько раз чаще наблюдаются у больных САГ, но не ЛАГ. Целый ряд наиболее тяжелых и двухсторонних поражений почечных сосудов диагностируется только при САГ.

Эффективность АГТ и чувствительность к ней больных при первичной АГ значительно уменьшается в более старших возрастных гр. При САГ, в отличие от ЛАГ, эта закономерность выражена в значительно меньшей степени, возможно в связи с превалированием в ее патогенезе ренальных и вазоренальных механизмов резистентности к АГТ.

- Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. Москва "Media Medica" 2005; 490-507.
10. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. Hypertension 1991; 18: 67-71.
11. Vanhoutte PM. Aging and endothelial dysfunction. Eur Heart J 2002; Suppl.A: A8-17.
12. Amery A, Brixco P, Clement D. Mortality and morbidity results from the European Working Party in High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1349: 54-62.
13. Burt VI, Whelton P, Roccella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-13.
14. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цирлин В.А. Барорефлекторная регуляция кровообращения. Ленинград "Наука" 1988; 143 с.
15. Illig KA, Levy M, Sanchez L, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from multicenter phase II Rheos feasibility trial. J Vase Surg 2006; 44(6): 1213-8.
16. Nichols WW, O'Rourke M.F. Vascular impedance. Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles; 4-th Edition. London. Edward Arlond 1998; 54-97, 243-86.
17. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. и др. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных первичной артериальной гипертензией. РКЖ 2008; 4: 5-15.

Поступила 27/10-2009

Изучение клинической эффективности и безопасности ударно-волновой терапии у больных стабильной стенокардией

Ш.Х. Панаева*, И.Е. Колтунов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий

Clinical effectiveness and safety of shock wave therapy in patients with stable angina

Sh.Kh. Panaeva*, I.E. Koltunov

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies

Цель. Изучить влияние ударно-волновой терапии (УВТ) на клинические проявления стенокардии напряжения (СН), сократительную функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также оценить ее безопасность в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте 44-75 лет с клиническим диагнозом: ИБС, стабильная СН II-III ФК. Больные путем рандомизации были разделены на 2 группы (гр.). 20 больных из основной гр. (ОГ) в дополнение к базовой медикаментозной терапии (МТ) прошли курс лечения УВТ. Больные из гр. контроля (ГК) принимали только МТ. До и после лечения были проведены: анкетирование, клинический осмотр, электрокардиография (ЭКГ) в покое, проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, определение креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью анкеты SF-36. Все больные были обеспечены дневниками самоконтроля артериального давления (АД), количества приступов стенокардии и регистрации побочных действий. Курс УВТ состоял из 9 сеансов (3 сеанса через день на 1-й, 5-й и 9-й неделях) на приборе "Кардиоспек".

Результаты. На фоне УВТ доза принимаемых нитратов уменьшилась в 8 раз, что существенно ниже по сравнению с ГК. Достоверно сократилось количество приступов стенокардии от 7 до 1 в неделю. При нагрузочной пробе УВТ способствует увеличению мощности на 28% и продолжительности выполняемой нагрузки на 20%. Эти изменения ассоциировались со снижением среднего ФК от II до I. В результате УВТ зоны гипокинезии в среднем уменьшились в 2 раза. В динамике отмечается статистически значимое снижение индекса нарушения локальной сократимости на 7%. УВТ существенно улучшает КЖ больных; УВТ практически не повлияла на частоту нарушений образования импульса и проводимости, а также на уровень КФК и ее МВ-фракции.

Заключение. УВТ — безопасный метод лечения, способствующий улучшению перфузии миокарда, уменьшению приступов стенокардии, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению КЖ.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, лечение, ударно-волновая терапия.

Aim. To study the effects of cardiologic shock wave therapy (SWT) on the clinical manifestations of effort angina (EF) and left ventricular (LV) myocardial contractility, as well as to investigate the safety of SWT, as a part of combined therapy, in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 40 patients, aged 44-75 years, with the diagnosis of CHD, Functional Class (FC) II-III stable EF (Canadian Cardiovascular Society classification). The participants were randomised into two groups. The main group (MG; n=20) received standard pharmaceutical therapy (PT) and SWT, while the control group (CG; n=20) received PT only. Before and after the SWT course, questionnaire survey, clinical examination, electrocardiography (ECG) at rest, treadmill stress test, echocardiography (EchoCG), stress-EchoCG, and measurement of creatine phosphokinase (CPK) and MB-CPK levels were performed. Quality of life (QoL) was assessed by the SF-36 scale. All patients were given self-control diaries, to record blood pressure (BP) levels, angina attack incidence, and any adverse effects. The SWT course included 9 procedures (3 procedures with one-day intervals in Weeks 1, 5, and 9), using the "Cardiospec" system.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: panaeva@list.ru

[Панаева Ш.Х. (*контактное лицо) — аспирант, Колтунов И.Е. — первый заместитель директора].

Results. The SWT therapy was associated with an 8-fold reduction in nitrate doses (a significant difference with the CG). The angina attack incidence significantly reduced, from 7 to 1 per week. In the stress test, the exercise capacity and test time increased by 28% and 20%, respectively, in MG patients with CHD, FC II-III EA. The mean FC changed from II to I. There was a two-fold reduction in the size of hypokinetic myocardial zones, and a significant decrease in local dyskinesia index (-7%). In the MG, QoL substantially improved. The SWT course did not affect impulse generation and conduction in myocardium, as well as CPK and CPK-MB levels.

Conclusion. SWT is a safe therapeutic method, improving myocardial perfusion, physical stress tolerability, QoL, and reducing angina attack incidence.

Key words: Effort angina, treatment, shock wave therapy.

Повышение эффективности лечения ишемической болезни сердца (ИБС) — проблема, имеющая социальное и медицинское значения, является актуальным направлением в современной медицине. В связи с этим постоянно идут поиски новых путей, направленных на улучшение качества (КЖ) и продолжительности жизни пациентов с ИБС [1-3].

В последние годы появилось новое направление в лечении ИБС — терапевтический ангиогенез (Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., 2006). В него включены различные варианты введения стволовых клеток и трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда. К новым технологиям, позволяющим неинвазивно воздействовать на ангиогенез в зоне ишемии, относится и ударно-волновая терапия (УВТ) сердца [4,5].

Метод УВТ широко применяется в урологии для литотрипсии при мочекаменной болезни, в ортопедии и травматологии для консервативного удаления остеофитов, а в последние годы для лечения ишемии миокарда в кардиологии и ишемии конечностей при трофических язвах. Первые сообщения о применении УВТ в лечении пациентов с рефрактерной стенокардией появились в 1999г в журнале "Circulation". В дальнейшем было показано, что наряду с улучшением перфузии миокарда и уменьшением ишемизированных сегментов, УВТ не обладает аритмогенным эффектом [6]. Спустя 5 лет были опубликованы результаты пятилетнего наблюдения японскими учеными, которые продемонстрировали, что УВТ сопровождалась стойким снижением среднего функционального класса (ФК), согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, стенокардии с эффектом в течение 5 лет [7].

В отечественной литературе исследования, посвященные эффективности и безопасности УВТ, малочисленны. В серии пилотных клинических исследований с применением УВТ продемонстрирована позитивная динамика клинической картины рефрактерной стенокардии [8,9].

Целью настоящего исследования было изучение влияния кардиологической УВТ на клинические проявления стенокардии напряжения (СН), сократительную функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также оценка ее безопасности в составе комбинированной терапии у больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных в возрасте 44-75 лет с клиническим диагнозом: ИБС, стабильная СН II-III ФК.

Критерии включения:

- Сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне медикаментозной терапии (МТ) у больных стабильной СН II-III ФК.
- Больные, нуждающиеся в реперфузионном хирургическом вмешательстве, но имеющие противопоказания, либо отказавшиеся от подобных операций при наличии показаний.
- Больные с возвратной стенокардией после эндоваскулярных вмешательств и аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Критерии исключения:

- Отказ пациента от участия в исследовании, невозможность следовать протоколу.
- Острый коронарный синдром (ОКС): острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС).
- Планируемая реваскуляризация миокарда.
- Сердечная недостаточность (СН) III или IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).
- Признаки внутрисердечного тромба.
- Тяжелые легочные заболевания.

С помощью рандомизации (методом случайных чисел) все пациенты были распределены на две группы (гр.): основную (ОГ) и гр контроля (ГК).

20 пациентов (18 мужчин и 2 женщин) из ОГ, в дополнение к базовой МТ прошли курс лечения УВТ, тогда как больные (n=20, 18 мужчин и 2 женщины) из ГК принимали только МТ.

Основные клинико-демографические показатели и характер МТ пациентов ОГ и ГК представлены в таблице 1.

Лечение методом УВТ проводили на приборе "Кардиоспек" (Израиль). У всех пациентов на эхокардиографии (ЭхоКГ) определяли область лечения — зоны гипокинезии. Во время процедуры проводилось постоянное наблюдение за местоположением целевой области на ультразвуковом мониторе. Нанесение ударного воздействия осуществлялось в фазу ранней диастолы под контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Лечение состояло из 9 сеансов: 3 сеанса через день на 1, 5, 9 неделях. Каждый сеанс включал ударное воздействие по 300 импульсов на 3 зоны миокарда (всего 2700 импульсов за курс). Лечение УВТ проходило на фоне МТ.

После рандомизации пациентам ОГ и ГК были проведены следующие исследования:

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметры	ОГ (n=20) абсолютное число (n), (%) от общего числа	ГК (n=20) абсолютное число (n), (%) от общего числа
Пол	Ж-3 (15%), М-17 (85%)	Ж-3 (15%), М-17 (85%)
Возраст, годы	58,6±1,9	60,2±1,8
ФК стенокардии	II – 11 (55%) III – 9 (45%)	II – 12 (60%) III – 8 (40%)
ОИМ в анамнезе	14 (70%)	13 (65%)
Стентирование в анамнезе	7 (35%)	6 (30%)
АКШ в анамнезе	3 (15%)	2 (10%)
Гипертоническая болезнь	16 (80%)	12 (60%)
Сахарный диабет	3 (15%)	6 (30%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (35%)	3 (15%)
Заболевания ЖКТ	5 (25%)	4 (20%)
Заболевания мочеполовой системы	5 (25%)	7 (35%)
Заболевания нервной системы	6 (30%)	4 (20%)
Заболевания опорно-двигательной системы	3 (15%)	5 (25%)
Медикаментозная терапия		
Нитраты	18 (90%)	16 (80%)
Антиагреганты	19 (95%)	17 (85%)
Антикоагулянты	12 (60%)	13 (65%)
Статины	15 (75%)	17 (85%)
Ингибиторы АПФ	12 (60%)	10 (50%)
β-адреноблокаторы	20 (100%)	18 (90%)
Диуретики	10 (50%)	8 (40%)
Метаболические препараты	14 (70%)	10 (50%)

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

– сбор анамнеза, выявление факторов риска (ФР) ИБС (исходно);

– опрос для оценки клинических признаков стенокардии (исходно и после лечения);

– измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений (АД и ЧСС) исходно и после лечения;

– снятие ЭКГ в покое в 12 отведениях исходно и после лечения;

– проба с дозированной физической нагрузкой (ФН) на тредмиле исходно и после лечения;

– ЭхоКГ исходно и после лечения;

– Стресс-ЭхоКГ;

– оценка КЖ больных исходно и после лечения.

КЖ пациентов оценивали с помощью опросника SF-36. Опросник состоит из 8 пунктов, характеризующих физическое, социальное функционирование, общее состояние здоровья, ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье пациентов;

– биохимический анализ крови исходно и после лечения. Активность креатинфосфокиназы (КФК, ед/л) определяли кинетическим методом согласно рекомендациям IFCC с помощью наборов фирмы “Olympus”

(Ирландия) на автоанализаторе “Olympus AU 2700” (Япония) (123, 183, 233). Референсные значения для мужчин составляют до 171 ед/л, для женщин до 145 ед/л. МВ фракцию КФК определяли хемилюминисцентным методом с помощью реактивов фирмы “Siemens Healthcare” (Великобритания) на автоанализаторе “Иммулайт 2000” (США). Референсные значения для мужчин и женщин находятся в диапазоне 0–5,8 нг/мл.

Все больные были обеспечены дневниками самоконтроля АД, количества приступов стенокардии и регистрации побочных действий.

При статистическом анализе использовали программы Statistica 6.0. Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. При описании центральных тенденций количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, использовались среднее арифметическое значение и ошибка среднего ($M \pm m$); при описании признаков, не имеющих нормального распределения, применялись медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния УВТ на клинические проявления СН II–III ФК, динамика толерантности к ФН (ТФН) с помощью тредмил-теста, оценка показателей сократительной функции миокарда ЛЖ и оценка КЖ больных ИБС. Исследование носило сравнительный характер. В ОГ пациенты наряду с УВТ получали МТ, а в ГК пациенты получали только МТ. Пациенты исходно прошли рандомизацию, что позволило провести сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей на фоне двух видов лечения.

Во многих работах описывается антиангинальный эффект УВТ, который выражается в снижении частоты приступов стенокардии и уменьшении количества принимаемых нитратов [5–7]. Этот эффект объясняется увеличением количества матричной рибонуклеиновой кислоты, кодирующей NO-синтазу с последующей выработкой оксида азота (NO) и вазодилатацией кровеносных сосудов, повышением продукции эндотелиальных факторов роста и факторов роста фибробластов с миграцией эндотелиальных клеток. В серии исследований не только выявили выброс биологических активных веществ под влиянием эффекта сдвига, но и доказали возможность неоангиогенеза с последующим улучшением кровоснабжения как результат УВТ [10].

Сравнительный анализ исходных клинических, гемодинамических и инструментальных показателей не обнаружил статистически значимой разницы между двумя гр. (таблица 2).

На фоне УВТ доза принимаемых нитратов уменьшилась в 7 раз, что существенно ниже

Таблица 2

Исходные гемодинамические, ЭхоКГ и инструментальные показатели
больных ИБС, стабильной стенокардией

Препараты	ОГ (n=20)	ГК (n=20)	Достоверность, p
Клинические симптомы			
Кол-во приступов стенокардии в нед.	7±1	8±1	p=0,24
Показатели толерантности к физическим нагрузкам			
Максимальная мощность нагрузки (Вт)	61,2±5,2	60,0±3,3	p=0,84
Длительность нагрузки (с)	428,1±37,6	389,9±31,8	p=0,41
Гемодинамические параметры			
САД, мм рт.ст.	135,8±3,5	132,2±3,6	p=0,48
ДАД, мм рт.ст.	85,6±2,1	80,4±2,2	p=0,09
ЧСС, уд./мин	76,5±2,8	73,4±2,7	p=0,43
Показатели ЭхоКГ			
КДО, мл	123,0±6,1	126,2±9,7	p=0,78
КСО, мл	52,8±4,4	55,6±6,2	p=0,71
ФВ, %	58,0±1,9	56,2±2,0	p=0,58
МО, л/мин	5,06±0,23	4,99±0,34	p=0,87
УО, мл	70,2±2,9	70,3±4,8	p=0,98

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

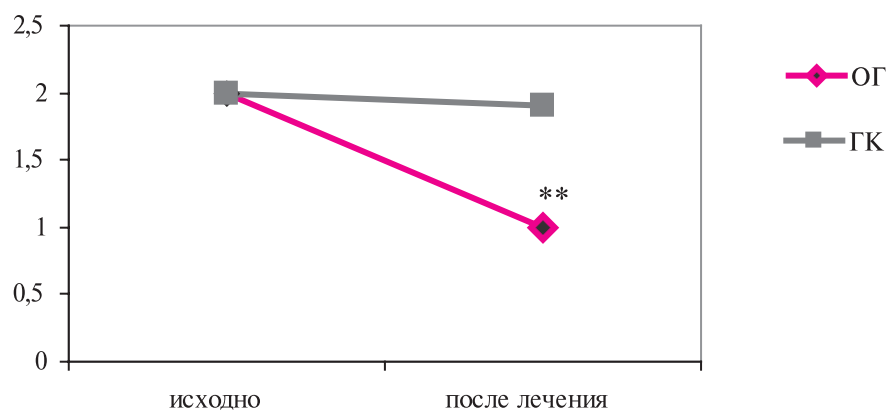
по сравнению с ГК. Это сопровождалось достоверным снижением среднего количества приступов стенокардии с 7 до 1 приступа в неделю. Проведенная терапия способствовала снижению среднего ФК от II до I. (рисунок 1).

В целом, настоящее исследование показало очевидное преимущество антиангинального эффекта МТ в комбинации с УВТ по сравнению только с МТ. Необходимо отметить, что полученные результаты хорошо согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов. По результатам пилотного исследования в Японии на фоне УВТ количество принимаемых в неделю таблеток нитроглицерина уменьшилось от 5,4 до 0,3. После окончания УВТ в течение последующих 12 мес. у больных отмечалось снижение ФК стенокардии от 2,7 до 1,8 [11]. Немецкие авторы получили аналогичные результаты в ходе клинического исследования с участием 10 пациентов

со СН III-IV ФК и признаками обратимой ишемии миокарда. На фоне лечения наблюдалось существенное уменьшение среднего ФК стенокардии с 3,3 до 1,0, а также индекса глубины нарушений перфузии при ФН с 8,3 до 3,0 [12].

Высокая антиангинальная эффективность УВТ у больных подтверждается достоверным приростом толерантности к ФН (ТФН). В ходе исследования с помощью нагрузочных проб (тредмил-тест) было показано, что УВТ способствует увеличению мощности на 28% и продолжительности выполняемой нагрузки на 20% у лиц с ИБС, СН II-III ФК. Причем эти изменения имеют статистическую значимость как по сравнению с исходными показателями (p=0,0003 и p=0,0001, соответственно), так и по сравнению с ГК (таблица 3).

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследовате-



Примечание: ** p=0,02 достоверность различия между двумя группами после лечения.

Рис 1. Изменения ФК стенокардии в виде динамики медианы.

Таблица 3

Влияние двух видов терапии на анализируемые показатели у больных ИБС, стабильной стенокардией

Препараты	ОГ (n=20)	ГК (n=20)	Достоверность, р
Клинические симптомы			
Кол-во приступов стенокардии в нед.	1,1±0,3	3,8±0,6	p=0,002
Показатели ТФН			
Максимальная мощность нагрузки (Вт)	78,7±5,2	64,7±3,2	p=0,02
Длительность нагрузки (с)	515,4±33,9	423,2±30,4	p=0,049
Гемодинамические параметры			
САД, мм рт.ст.	133,6±3,2	131,0±2,8	p=0,53
ДАД, мм рт.ст.	85,1±2,2	85,0±1,9	p=0,95
ЧСС, уд./мин	78,5±3,2	75,4±2,4	p=0,44
Показатели ЭхоКГ			
КДО, мл	127,3±6,4	129,6±7,7	p=0,82
КСО, мл	63,7±1,7	61,0±6,3	p=0,052
ФВ, %	63,7±1,7	53,7±2,1	p=0,0008
МО, л/мин	6,27±0,25	5,23±0,25	p=0,005
УО, мл	85,05±3,19	68,35±3,26	p=0,007

лей. В плацебо-контролируемом исследовании у больных со стабильной стенокардией (n=15) УВТ (9 сеансов по 50 импульсов на зону плотностью энергии 0,09 мДж/мм²) способствовала более выраженному повышению ТФН с 98±27 до 115±15ВТ (p=0,068), чем плацебо – с 88±21 до 92±30 Вт (p=0,893) [6]. УВТ улучшила показатели суточного мониторирования (СМ) ЭКГ: до лечения зарегистрированы 11,2±6,1 эпизодов ишемии, после лечения отмечается двукратное их снижение – 5,5±2,1 [8].

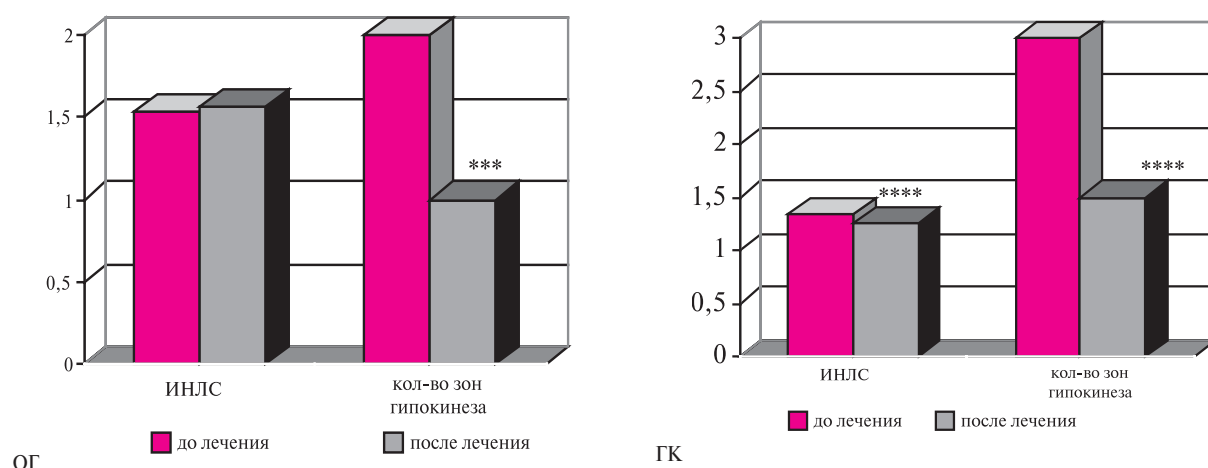
Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что клиническая эффективность УВТ ассоциируется с улучшением глобальной и локальной сократимости миокарда ЛЖ (таблица 3). Для оценки функционального состояния миокарда пациентам до и после УВТ были выполнены ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ (в двухмерном и доплеровском режимах). Стресс-ЭхоКГ в двухмерном режиме проводили с целью неинвазивной оценки глобальной и локальной функции ЛЖ, тогда как стресс-ЭхоКГ исследование в доплеровском режиме позволяет неинвазивно изучать внутрисердечную гемодинамику, давая количественную оценку ее параметров [13]. Для оценки глобальной сократительной способности ЛЖ отслеживалась динамика фракции выброса (ФВ), ударный (УО) и минутный (МО) объемы. В результате УВТ отмечается статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ на 10,4% (p=0,0001), что сочеталось с нарастанием МО и УО на 24% (p=0,0005) и 23% (p=0,0008), соответственно.

Локальная сократимость ЛЖ оценивалась по двум критериям: индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) и зоны гипокинезии. Было показано, что в результате УВТ зоны гипокинезии в среднем уменьшаются в 2 раза от 3 до 1,5 (рисунок 2). Более наглядно улучшение

локальной сократимости ЛЖ отражает ИНЛС. В динамике отмечается статистически значимое снижение ИНЛС на 7%. Необходимо отметить, что УВТ улучшает локальную сократительную способность миокарда не только по сравнению с исходным уровнем, но и по сравнению с ГК (p=0,018). Эти данные согласуются с результатами, полученными отечественными учеными: на фоне УВТ (n=13, 9 сеансов УВТ по 9 нед.) отмечается уменьшение ИНЛС при ФН с 4,6±1,7 до 3,2±1,5 баллов [9].

Одной из главных задач исследования являлась оценка влияния УВТ на КЖ пациентов с ИБС, СН ФК II-III. С этой целью пациенты обеих гр. были опрошены до и после исследования с помощью опросника SF-36. SF-36 является общим (генерическим) опросником оценки КЖ. Метод позволяет дать количественную и качественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека – его физического, психологического и социального функционирования [14].

В целом, УВТ существенно улучшает различные аспекты КЖ больных ИБС, СН ФК II-III (таблица 3). Физическое функционирование, характеризующее физическую активность, включая самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, выполнение наклонов, а также дополнительных ФН, после лечения увеличилось на 25% (p=0,001). Шкала, отражающая роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности после курсовой терапии увеличилась в 4 раза – в среднем 25 баллов исходно и 100 баллов после лечения (p=0,001), что отражает существенное уменьшение лимита здоровья для выполнения обычной деятельности. Это сопровождалось увеличением жизнеспособности (ощущения себя полным сил и энергии) пациен-



Примечание: *** $p=0,004$, **** $p=0,0001$ достоверность различия по сравнению с исходными показателями.

Рис. 2 Показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ на фоне УВТ и медикаментозной терапии.

тов на 60%. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами других исследований [6], где было показано, что УВТ достоверно улучшает показатели шкалы физического функционирования от 61 ± 17 до 71 ± 16 баллов, тогда как в ГК этот показатель практически не изменился: 63 ± 24 баллов до лечения и 62 ± 23 баллов после лечения.

Одним из преимуществ УВТ в плане улучшения КЖ является то, что на фоне лечения соматическая боль (отражение интенсивности боли и их влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его) снижается на $> 50\%$ ($p=0,001$). Очевидно, что у лиц с ИБС, СН ангинозная боль занимает большое место в формировании общей соматической боли. Улучшение перфузии миокарда на фоне УВТ заметно снижает интенсивность как ангинозных, так и соматических болей. В конце терапии пациенты также отмечают улучшение удовлетворенности уровнем социальной активности.

УВТ позитивно повлияла на психологическое здоровье пациентов с ИБС, СН. Показатель, характеризующий настроение, наличие депрессии, тревоги, а также положительных эмоций, в среднем улучшился на 18% ($p=0,001$).

В ходе исследования было продемонстрировано, что МТ также способствует повышению КЖ лиц с ИБС, СН ФК II-III. Однако, в отличие от ОГ, в ГК изменились только несколько параметров КЖ. Это физическое функционирование, общее состояние здоровья и жизнеспособность.

Оценка переносимости и безопасности метода УВТ у лиц с ИБС, СН ФК II-III наряду с клинической эффективностью имеет важное практическое значение. В настоящем исследовании для оценки безопасности и переносимости УВТ

мониторировали концентрации двух ферментов, ЭКГ признаков нарушений образования импульса и проводимости, а также анализ самооценки общего состояния, возможных побочных действий. Исходные уровни общего КФК и МВ-фракции КФК находились в пределах нормы. Уровень КФК и ее МВ-фракции оценивался сразу после последнего сеанса УВТ. На фоне УВТ концентрация кардиоспецифических ферментов не изменилась. Аналогичная тенденция отмечается в ГК. При анализе ЭКГ в покое до лечения были зарегистрированы два вида нарушений: (1) нарушение образования импульса, к числу которого относится синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий; (2) нарушение проводимости (атривентрикулярная блокада 1 или 2 ст., внутрижелудочковая блокада различных ветвей в отдельности и в сочетании). В среднем, различные виды аритмии были зарегистрированы в 5-35% случаев. Курсовое лечение с применением УВТ практически не повлияло на частоту нарушений образования импульса и проводимости. Полученные данные сопоставимы с ГК. Согласно анализу дневника самоконтроля переносимость УВТ пациенты оценивали в 80% хорошо и в 20% удовлетворительно.

Заключение

Таким образом, анализ физикальных, клинических, инструментальных и биохимических данных свидетельствует, что УВТ уменьшает приступы стенокардии, увеличивает ТФН, улучшает локальную и глобальную сократимость миокарда, улучшает КЖ и является безопасным методом лечения ИБС.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения больных стабильной стенокардией. *Врач* 2005; 9: 3-8.
2. Беленков Ю.Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции. *Тер архив* 2005; 9: 5-8.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Лечение хронической ишемической болезни сердца с позиций доказательной медицины. *Практикующий врач* 2002; 3: 44-8.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярный профиль* 2008; 7(6), приложение 4; 3-40.
5. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16(3): 261-9.
6. Schmid J-P, Capoferri M, Schepis T, et al. Extracorporeal shock wave for therapy of refractory angina pectoris; *The Shock Trial. JACC* 2006; 47: 233A.
7. Gutersohn A, Marlinghaus E. Comparison of cardiac shock wave therapy and percutaneous myocardial laser revascularization therapy in endstage CAD patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 351.
8. Абсеитова С.Р. Опыт лечения кардиологических ударно-волновой терапией больных ишемической болезнью сердца. *Медицина (Казахстан)* 2005; 12: 3-9.
9. Хадгезова А.Б., Школьник Е.Л., Копелева М.В. и др. Возможности ударно-волновой терапии в лечении стабильной стенокардии. *Сердце* 2008; 7(4): 220-4.
10. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon- bone junction. A Study In Rabbits. *J Orthop Res* 2003; 21(6): 984-9.
11. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006; 17(1): 63-70.
12. Naber C, Ebraldizze T, Lammers S, et al. Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients. 13th world congress on heart disease, Vancouver 2007; July 28-31.
13. Фейгенбаум Харви. Эхокардиография. 5-е издание. Lippincott Williams&Wilkins. Перевод под редакцией Митькова В.В. Москва. Изд-во Видар 1999; 94-5.
14. Soto M, Failde I, Márquez S, et al. Physical and mental component summaries score of the SF-36 in coronary patients. *Qual Life Res* 2005; 14(3): 759-68.

Поступила 21/09-2009

Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия при инфарктах миокарда различной локализации

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

Научно-исследовательский институт кардиологии. Ереван, Армения

Structural and functional remodelling of left atrium in various localizations of myocardial infarction

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

Research Institute of Cardiology. Yerevan, Armenia

Цель. Исследование динамических изменений структурных и функциональных параметров левого предсердия (ЛП) при инфаркте миокарда (ИМ) различной локализации в ответ на структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. 180 больных с первичным острым ИМ ЛЖ с подъемом ST рандомизированы в три группы: I – больные с передним ИМ (ПИМ), II – больные с нижним ИМ (НИМ), III – больные с заднебоковым ИМ (ЗБИМ). На 7, 90 дни и через год после ИМ измерялись трансэзофагеальные и трансторакальные двухмерные, а также поточные и тканевые доплер-эхокардиографические структурные и функциональные параметры ЛЖ, тела и ушка ЛП (УЛП).

Результаты. Исходные функциональные показатели ЛЖ были достоверно снижены, а индекс конечно-систолического объема выше при ПИМ, чем при НИМ и ЗБИМ в результате снижения сократимости и повышения жесткости ЛЖ. Наибольшие нарушения исходных объемных и функциональных величин ЛП наблюдалось при ЗБИМ в результате непосредственного поражения; наименьшие отклонения – при НИМ без дальнейших изменений за 1 год. Динамическое наблюдение выявило прогрессирование структурных и функциональных изменений ЛЖ и ЛП при ПИМ с относительной функциональной сохранностью УЛП. При ЗБИМ функция УЛП была подавлена за весь период наблюдения.

Заключение. Структурно-функциональные изменения в постинфарктном периоде происходят в ЛЖ и ЛП, и характер этих изменений зависит от локализации ИМ. Наиболее неблагоприятными являются изменения ЛЖ и ЛП при ПИМ. При ЗБИМ дисфункция ЛП связана с непосредственным его поражением.

Ключевые слова: ремоделирование, инфаркт миокарда, трансэзофагеальные параметры, левое предсердие

Aim. To study the dynamics of structural and functional parameters of left atrium (LA) in various localizations of myocardial infarction (MI), as a response to structural and functional remodelling of left ventricle (LV).

Material and methods. In total, 180 patients with primary acute LV MI and ST segment elevation were randomised into three groups: Group I – anterior MI (AIM); Group II – inferior MI (IMI); and Group III – posterior/lateral MI (PLMI). At Days 7, 90, and one year later, transoesophageal, transthoracic two-dimensional, flow and tissue Doppler ultrasound was performed, with the assessment of LV, LA body, and LA appendage (LAA) structure and function.

Results. At baseline, LV structure and function were significantly lower, and end-systolic volume index was significantly higher in AIM than in IMI and PLMI, due to reduced LV contractility and increased LV rigidity. The maximal changes in baseline volume and functional LA characteristics were registered in PLMI, due to direct myocardial damage, the minimal changes – in IMI, with no negative dynamics in one year. The follow-up demonstrated progressing structural and functional LV and LA changes in AIM, with relatively stable LAA function. In PLMI, LAA function was reduced during the entire follow-up period.

Conclusion. Structural and functional post-MI changes were observed for LV and LA, with the magnitude of these changes depending on MI localization. The most severe LV and LA dysfunction were registered in AIM. In PLMI, LA dysfunction was explained by the direct myocardial damage.

Key words: Remodelling, myocardial infarction, transoesophageal parameters, left atrium.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: aramchil@gmail.com

Тел.: +37410 288942

[Адамян К.Г. – директор, Чилингарян А.Л. (*контактное лицо) – к.м.н., Тумасян Л.Р. – к.м.н.].

В общей картине сердечной недостаточности (СН) доля постинфарктной существенна. По данным различных исследований СН развивается у 9%-55% больных инфарктом миокарда (ИМ) [1-4]. Больные с развившейся СН после острого ИМ (ОИМ) имеют больший риск смерти, независимо от наличия или отсутствия систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [5].

Потеря определенного критического количества функциональных миоцитов неминуемо приводит к перегрузке полости ЛЖ, что впоследствии проявляется эксцентрической гипертрофией (ЭГЛЖ), приводящей к “физиологически невыгодной форме”, значительному увеличению объемов и увеличению конечного диастолического давления (КДД), постнагрузки, нарушению диастолической и сократительной функций.

Такой порядок событий вызывает дисфункцию ЛЖ, а впоследствии симптоматическую СН.

На начальных этапах ремоделирования ЛЖ остальные камеры сердца не могут не реагировать на новые условия его работы.

До недавнего времени, в механизмах развития постинфарктной СН внимание в основном обращали на ЛЖ, как на главную камеру сердца, поражаемую ИМ. Процессы структурно-функциональной перестройки остальных камер как самостоятельные, так и в зависимости от прогрессирующих изменений ЛЖ мало изучены.

В частности, недостаточно изучены патофизиологические изменения, происходящие в левом предсердии (ЛП) в ответ на структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ, компенсаторная роль этих изменений, и роль в поддержании систолической и диастолической функции ЛЖ.

Было проведено исследование по изучению динамических изменений структурных и функциональных параметров ЛП при ИМ различной локализации.

Материалы и методы

В исследование включены 180 больных, средний возраст 63 ± 9 лет первичным ОИМ ЛЖ с elevацией ST ($\uparrow$ ST) и Killip I/II, поступивших в течение 24 ч от начала болей.

ИМ диагностировали на основании стандартных критериев [6].

Критериями исключения служили заболевания клапанного аппарата, полная блокада левой или правой ножек пучка Гиса, злокачественная гипертензия, тиреотоксикоз, анемия, мерцание предсердий, приводящие к эксцентрической гипертрофии полостей, а, следовательно, к потенцированию постинфарктного ремоделирования, а также больные с противопоказаниями к трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (ТЭЭ) [7].

Больные были разделены на три группы в зависимости от локализации ИМ, определяемой при электрокардиографии (ЭКГ) [8]: I – (n=60) больные с ИМ ЛЖ передней локализации (ПИМ); II – (n=60) больные

Таблица 1

Количество больных в группах, подвергшихся тромболизису

Локализация ИМ	Проведенный тромболизис	СД	АГ
ПИМ	29	15	41
НИМ	27	13	39
ЗБИМ	26	16	42

с ИМ ЛЖ нижней локализации (НИМ); III – (n=60) больные с ИМ заднебоковой локализации (ЗБИМ).

Количество больных, подвергшихся тромболизису, а также больных с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) достоверно в группах не отличалось (таблица 1).

Больных обследовали на 7, 90 дни и через год после ИМ. ТЭЭ проводилась на аппарате Hewlett Packard Sonos 1000, с ТЭ двухплоскостным трансдюсером 5,0 МГц для измерения кровотока в левой легочной вене по пульсовому Допплер исследованию, для вычисления индексов конечного диастолического объемов (ИКДО) ЛЖ, конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ, локальной сократимости (ИЛС) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ [9], функциональных индексов и объемных параметров тела и ушка ЛП.

Трансторакальную ЭхоКГ (ТТЭ) выполняли непосредственно до ТЭЭ для определения сократимости ЛЖ в короткой парастеральной позиции на уровне верхушки ЛЖ, для дальнейшего вычисления ИЛС, а также индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [10].

Время спада трансмитрального пика Е (ВСЕ), время изоволюметрического расслабления (ВИР) [9], отношение миокардиальных пиков “Е” и “А” в латеральной части митрального кольца (Е/А) [10], отношение трансмитрального пика Е к миокардиальному пику Е_м (Е/Е_м) [10], индекс миокардиальной сократимости (ИМС) [11], обратный предсердный кровоток в легочных венах (ОПК) [12] и разница времени ОПК и трансмитрального предсердного пика А (ОПК-А), как показателя жесткости ЛЖ [13], измерялись как средние величины трех последующих циклов.

Для изучения динамики всех трех функциональных компонентов ЛП – резервуарного, проточного и сократительного – использовались ТЭЭ показатели. Измерялись объемы ЛП: а) максимальный объем (V_{макс}) во время открытия митрального клапана; б) объем в начале систолы предсердия, измеренный во время зубца Р ЭКГ (V_р); в) минимальный объем (V_{мин}) во время закрытия митрального клапана.

На основании этих объемов по известной методике [14] вычислялись следующие параметры:

- фракция пассивного опорожнения ЛП (ФПО);
- проточный объем (ПРО);
- резервуарный объем (РО);
- фракция активного опорожнения ЛП (ФАО);
- доля ПРО в ударном объеме (УО) ЛЖ: ДПРО;
- доля активного опорожнения ЛП в УО ЛЖ (ДАО);
- доля пассивного опорожнения ЛП в УО ЛЖ (ДПО);
- ФВ ушка ЛП (ФВ УЛП);
- скорость кровотока наполнения, измеренная по пульсовой ДопплерКГ (VH);
- скорость кровотока опорожнения (VO); кинетическая энергия ЛП (КЭЛП).

Достоверность результатов проверяли по методам вариационной статистики. Коэффициентом достоверности разницы в сравнимых показателях считали величину

Таблица 2

Исходные значения параметров ЛЖ при
ИМ различной локализации

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
ИЛС	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3
ИКДО (мл/м ²)	95,8 ± 6,3	94,6 ± 5,4	94,9 ± 5,8
ИКСО (мл/м ²)	62,7 ± 7,5*	52,4 ± 3,8	54,7 ± 4,1
ИММЛЖ (г/м ²)	64,7 ± 9,5	69,4 ± 9,8	68,4 ± 13,1
ФВ (%)	36,3 ± 12,4*	44,7 ± 9,3	42,4 ± 8,2
ВИР (мс)	78,4 ± 9,3	74,2 ± 7,6	71,3 ± 8,1
Е'/А'	0,6 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Е/Ем	6,5 ± 3,4	5,4 ± 2,5	5,9 ± 2,7
ВСЕ (мс)	232 ± 35	217 ± 28	226 ± 32
ИМС	0,83 ± 0,21*	0,56 ± 0,13	0,58 ± 0,15
ОПК (м/с)	0,22 ± 0,3*	0,18 ± 0,2	0,17 ± 0,2
ОПК-А (мс)	23,4 ± 4,1*	16,2 ± 2,3	17,3 ± 2,9

Примечание: *p<0,05.

ну p<0,05. Для статистической обработки использовалась программа Excel 2007.

Результаты

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ были достоверно более низкими, а ИКСО выше при ПИМ, чем при НИМ и ЗБИМ локализациях. Снижение систолической функции ЛЖ выражалось уменьшением ФВ, ИМС; диастолическая дисфункция была связана с нарушением миокардиального расслабления ЛЖ (Е'/А') и повышением ОПК-А, как показателя его жесткости (таблица 2).

Достоверные различия наблюдались в исходных параметрах ЛП в зависимости от локализации ИМ. Наибольшее нарушение объемных и функциональных величин наблюдалось при ЗБИМ, а наименьшие отклонения — при НИМ.

Таблица 3

Исходные значения параметров ЛП при
ИМ различной локализации

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
Умакс (мл)	51,7 ± 4,3	44,1 ± 4,6	55,2 ± 8,1
Ур (мл)	39,6 ± 7,3	27,4 ± 3,9	45,4 ± 6,8*
Умин (мл)	22,3 ± 3,2	17,3 ± 2,8	40,3 ± 6,3*
РО (мл)	29,8 ± 1,6	26,9 ± 1,8	15,4 ± 1,3*
ФПО	0,23 ± 0,06	0,43 ± 0,12	0,18 ± 0,08*
ФАО	0,44 ± 0,08	0,32 ± 0,06	0,11 ± 0,03*
ДПРО	0,46 ± 0,09	0,49 ± 0,08	0,76 ± 0,07*
ДАО	0,31 ± 0,05	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,03*
ДПО	0,22 ± 0,03	0,40 ± 0,07	0,18 ± 0,04*
УО ЛП (мл)	17,6 ± 1,7*	8,2 ± 0,8	5,3 ± 0,4*
ФВ УЛП (%)	56,2 ± 11,4*	42,6 ± 10,1	24,7 ± 8,3*
VH (см/с)	55,1 ± 7,2	48,3 ± 7,8	31,8 ± 6,3*
VO (см/с)	53,3 ± 6,9	45,3 ± 6,9	29,4 ± 6,5*
КЭЛП (кдин × см)	22,4 ± 4,9	17,3 ± 6,4	9,7 ± 3,4*

Примечание: *p<0,05.

При ЗБИМ отмечено снижение сократительной, бустерной функции ЛП, что выражалось уменьшением УО ЛП, кинетической энергии ЛП и показателей сократимости УЛП, меньшим активным опорожнением ЛП, уменьшением резервуарной и увеличением проточной функций ЛП. При ЗБИМ наполнение ЛЖ главным образом происходило за счет усиления проточной функции ЛП. При ПИМ сократительная функция ЛП увеличивалась, что выражалось повышением УО ЛП, кинетической энергии ЛП, показателей сократимости УЛП и активного опорожнения ЛП, тогда как при сохранной резервуарной функции наблюдалось достоверное снижение пассивного опорожнения ЛЖ, показателя податливости ЛЖ (таблица 3).

На 90-й день болезни наблюдалось дальнейшее изменение параметров при ИМ различных локализаций. Данные динамических изменений параметров представлены в таблицах 5,6.

Достоверное различие в параметрах ЛЖ при различных локализациях ИМ, наблюдаемое на 7-й день, сохранялось на 90-й день без увеличения разницы между параметрами (таблица 4).

На 90-й день ИМ наблюдали ремоделирование ЛП у больных ПИМ и ЗБИМ, о чем свидетельствовало увеличение предсердных объемов, что, однако, не отражалось на дальнейшем ухудшении функциональных показателей, кроме уменьшения ФПО ЛП при ПИМ; это указывает на дальнейшее уменьшение податливости ЛЖ в диастолу (таблица 5).

Через год наблюдения при ПИМ объемные параметры и ММ ЛЖ прогрессивно увеличились за счет продолжающейся ЭГЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ при этих ИМ сопровождалось дальнейшим увеличением систолической и диастолической дисфункции ЛЖ с повышением жесткости ЛЖ и конечного диастолического давле-

Таблица 4

Значения параметров ЛЖ при ИМ различной
локализации (90-й день)

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
ИЛС	1,6 ± 0,3*	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3
ИКДО (мл/м ²)	115,9 ± 8,7*	95,2 ± 6,9	93,7 ± 8,1
ИКСО (мл/м ²)	75,4 ± 8,9*	51,1 ± 4,9	53,7 ± 5,7
ИММЛЖ (г/м ²)	71,4 ± 11,6	71,6 ± 12,3	71,3 ± 11,8
ФВ (%)	35,3 ± 10,3*	46,3 ± 9,3	42,6 ± 8,2
ВИР (мс)	87,6 ± 8,9*	63,2 ± 5,7	73,2 ± 7,3
Е'/А'	0,4 ± 0,2*	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Е/Ем	7,9 ± 4,3	5,8 ± 2,9	6,4 ± 3,7
ВСЕ (мс)	245 ± 39	221 ± 23	223 ± 37
ИМС	0,92 ± 0,21*	0,51 ± 0,11	0,50 ± 0,13
ОПК (м/с)	0,26 ± 0,4*	0,16 ± 0,3	0,14 ± 0,4
ОПК-А (мс)	25,7 ± 5,2*	13,4 ± 3,6	15,7 ± 3,0

Примечание: *p<0,05.

Таблица 5

Значения параметров ЛП при ИМ различной локализации (90-й день)

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
V _{макс} (мл)	57,8 ± 5,2 *	44,8 ± 4,3	65,6 ± 9,6
V _p (мл)	46,7 ± 8,3*	27,9 ± 4,2	55,4 ± 7,2*
V _{мин} (мл)	27,5 ± 4,6*	17,9 ± 2,5	49,5 ± 5,3*
РО (мл)	30,0 ± 4,3	27,3 ± 1,6	16,8 ± 3,3*
ФПО	0,19 ± 0,08	0,38 ± 0,14	0,16 ± 0,10*
ФАО	0,41 ± 0,08	0,35 ± 0,08	0,10 ± 0,05*
ДПРО	0,39 ± 0,03	0,51 ± 0,13	0,66 ± 0,07*
ДАО	0,38 ± 0,05*	0,18 ± 0,07	0,11 ± 0,04*
ДПО	0,20 ± 0,02	0,31 ± 0,12	0,20 ± 0,08*
УО ЛП (мл)	19,2 ± 1,6*	10,0 ± 1,3	6,0 ± 0,4*
ФВ УЛП (%)	56,8 ± 12,8*	45,4 ± 10,7	26,8 ± 9,3*
VH (см/с)	62,2 ± 8,3*	49,4 ± 8,5	28,7 ± 7,3*
VO (см/с)	61,6 ± 9,1*	47,6 ± 7,3	25,4 ± 5,8*
КЭЛП (кдин × см)	29,8 ± 7,9*	17,9 ± 6,1	9,0 ± 3,2*

Примечание: * p<0,05.

ния (КДД ЛЖ) по сравнению со структурными и функциональными параметрами ЛЖ при НИМ и ЗБИМ (таблица 6).

Через 1 год наблюдения ЛП при ПИМ достоверно увеличилось в объеме по сравнению с объемом ЛП при НИМ и стало сравнимым с объемом ЛП при ЗБИМ. Также произошло дальнейшее снижение бустерной функции ЛП, кинетической энергии по сравнению с этими параметрами при НИМ. Однако показатели УЛП при ПИМ остались неизменными (таблица 7).

В течение 1 года наблюдения наибольшее ремоделирование ЛП наблюдалось при ПИМ и ЗБИМ, тогда как размеры ЛП при НИМ не подверглись достоверным изменениям (рисунок 1).

КЭЛП при ПИМ до 90-го дня достоверно увеличилась, характеризуя увеличение работы ЛП, связанной с усилением его сократимости, с последующим значительным снижением до 1 года (рисунок 1).

Одновременно при ПИМ наблюдалось прогрессивное снижение ФПО ЛП, что указывало на нарушение диастолического расслабления ЛЖ. Сходная картина наблюдалась при НИМ. При ЗБИМ ФПО не претерпела достоверных изменений

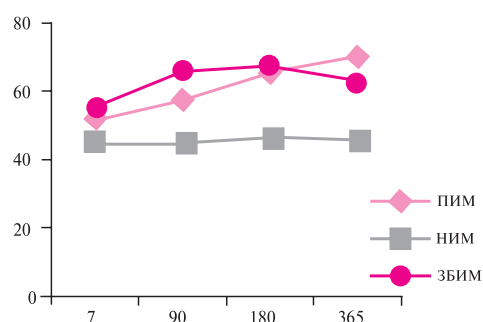
Рис. 1 Динамическое изменение V_{макс} ЛП и КЭЛП при различных ИМ.

Таблица 6

Значения параметров ЛЖ при ИМ различной локализации (1 год)

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
ИЛС	1,8 ± 0,2*	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3
ИКДО (мл/м ²)	143,8 ± 12,8**	94,7 ± 8,5	97,3 ± 9,2
ИКСО (мл/м ²)	95,6 ± 10,8**	43,4 ± 5,2	50,3 ± 7,2
ИМЛЖ	94,8 ± 14,6*	76,2 ± 13,1	75,8 ± 12,4
ФВ (%)	26,3 ± 10,3**	51,2 ± 8,7	48,3 ± 7,4
ВИР (мс)	56,3 ± 6,5*	65,3 ± 7,3	85,3 ± 8,1*
Е' /А'	2,1 ± 0,6**	0,8 ± 0,3	0,4 ± 0,3**
Е/Ем	14,9 ± 6,5**	5,4 ± 3,1	6,1 ± 4,0
ВСЕ (мс)	155 ± 24**	265 ± 28	257 ± 36
ИМС	1,16 ± 0,34*	0,51 ± 0,17	0,54 ± 0,16
ОПК (м/с)	0,35 ± 0,7**	0,16 ± 0,5	0,12 ± 0,3
ОПК-А (мс)	33,7 ± 5,4**	16,4 ± 3,3	12,5 ± 3,6

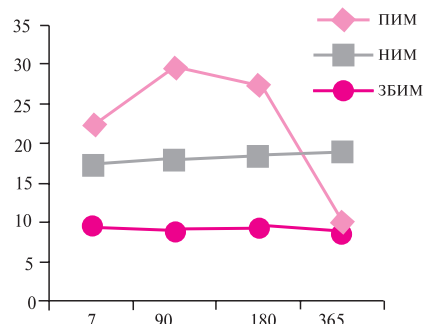
Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Таблица 7

Значения параметров ЛП при ИМ различной локализации (1 год)

Параметры	Локализация ИМ		
	ПИМ	НИМ	ЗБИМ
V _{макс} (мл)	69,8 ± 11,3	45,7 ± 6,3*	63,2 ± 10,4
V _p (мл)	63,1 ± 10,2	34,1 ± 6,35*	50,3 ± 5,3
V _{мин} (мл)	47,2 ± 4,5	19,8 ± 3,7*	45,2 ± 5,9
РО (мл)	22,6 ± 4,3	25,9 ± 2,8	18,2 ± 4,5*
ФПО	0,09 ± 0,05**	0,25 ± 0,10	0,20 ± 0,09
ФАО	0,25 ± 0,18	0,42 ± 0,15	0,10 ± 0,05*
ДПРО	0,43 ± 0,14	0,53 ± 0,19	0,64 ± 0,13*
ДАО	0,39 ± 0,19	0,26 ± 0,15	0,10 ± 0,03**
ДПО	0,15 ± 0,05*	0,21 ± 0,17	0,25 ± 0,09
УОЛП (мл)	15,9 ± 1,8	14,9 ± 1,8	5,1 ± 0,5**
ФВ УЛП (%)	51,3 ± 12,6	44,7 ± 11,7	29,3 ± 8,7*
VH (см/с)	52,7 ± 13,4	46,8 ± 8,4	25,6 ± 7,2*
VO (см/с)	55,1 ± 10,1	48,2 ± 8,7	22,6 ± 6,1*
КЭЛП (кдин × см)	10,1 ± 4,3	18,9 ± 8,3	9,0 ± 3,2*

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01.



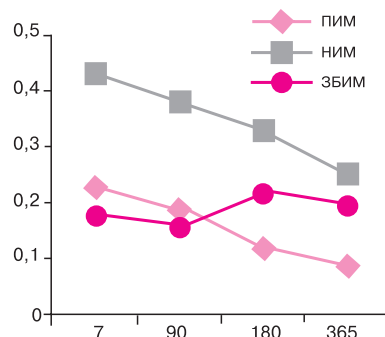


Рис. 2 Динамическое изменение ФПО и ФАО ЛП при различных ИМ.

за 1 год наблюдения, и оставалось на исходно низких уровнях (рисунок 2).

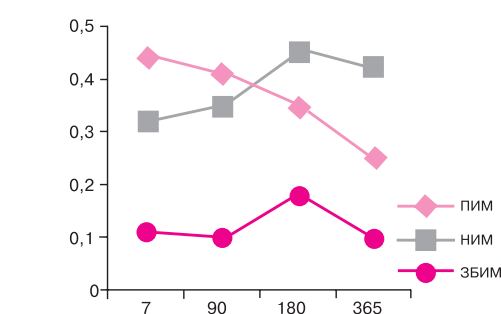
ФАО при ПИМ в течение 1 года также прогрессивно снижалась, тогда, как при НИМ наблюдалось динамическое повышение ФАО, связанное с повышением бустерной функции ЛП. При ЗБИМ ФАО оставалось на исходно низких уровнях в течение 1 года наблюдения (рисунок 2).

Несмотря на прогрессирующее ремоделирование ЛП и изменение его функциональных параметров в течение 1 года наблюдения, функция УЛП, выраженная как ФВ УЛП оставалась относительно сохранной при ПИМ, а также при НИМ, тогда как достоверно не изменялась при ЗБИМ и оставалась на протяжении 1 года на достоверно исходно низких уровнях по сравнению с ФВ УЛП при ПИМ и НИМ (рисунок 3).

УОЛП за 1 год наблюдения при ПИМ и НИМ динамически повышался до 90 дня с последующим снижением. При ЗБИМ отсутствовала динамика УОЛП, он оставался достоверно низким по сравнению с УОЛП при ПИМ и НИМ (рисунок 3).

Несмотря на прогрессирующее ремоделирование ЛП и изменение его функциональных параметров в течение 1 года наблюдения, функция УЛП, выраженная как ФВ УЛП, оставалась относительно сохранной при ПИМ, а также при НИМ; не подвергалась достоверным изменениям при ЗБИМ и оставалась на протяжении 1 года на достоверно исходно низких уровнях по сравнению с ФВ УЛП при ПИМ и НИМ (рисунок 3).

УО ЛП за 1 год наблюдения при ПИМ и НИМ динамически повышался до 90 дня с последующим снижением. При ЗБИМ не наблюдалось динамики



УОЛП, который оставался достоверно низким по сравнению с УОЛП при ПИМ и НИМ (рисунок 3).

Обсуждение

Исследование выполнено с целью изучения динамических изменений параметров камер сердца как отдельно, так и во взаимосвязи друг с другом при ИМ различных локализаций.

По результатам исследования локализация ИМ определяла различия уже в исходных значениях параметров камер сердца.

При ПИМ в отличие от ИМ остальных локализаций наблюдалось снижение систолической и диастолической функции и повышение ИКСО ЛЖ. Полученные результаты совпадают с данными других исследователей [15-17].

Исходные значения параметров ЛП также отличались в зависимости от локализации ИМ. Наибольшее нарушение объемных и функциональных величин наблюдалось при ЗБИМ, а наименьшие отклонения – при НИМ.

Увеличение $V_{\max}$, $V_{\min}$ с относительной сохранностью V_p ЛП, зависящего главным образом от диастолического расслабления ЛЖ, указывало при ЗБИМ на относительную независимость дилатации ЛП от ЛЖ, что объяснялось первичным поражением ЛП при ЗБИМ в результате окклюзии ветви огибающей коронарной артерии, снабжающей ЛП [18]. Соответственно имело место снижение бустерной функции, РО ЛП и поддержание наполнения ЛЖ за счет увеличения ПРО.

При ПИМ произошли достоверные изменения исходных параметров ЛП по сравнению

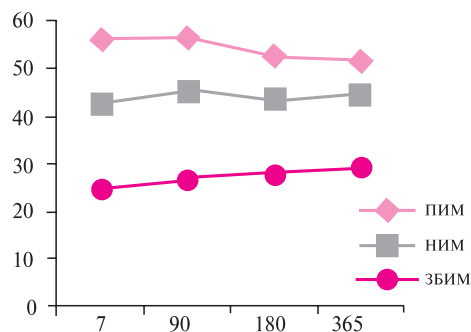


Рис. 3 Динамическое изменение ФВ УЛП и УОЛП при различных ИМ.

с ЛП при НИМ. Однако эти изменения, в отличие от изменений при ЗБИМ, выражались уменьшением ДПО ЛП и повышением бустерной функции ЛЖ, указывающей на компенсаторное повышение бустерной функции ЛП в ответ на нарушенное диастолическое расслабление ЛЖ для его адекватного наполнения.

Такое компенсаторное повышение функции ЛП очень важно, т. к. работа ЛЖ при физической активности главным образом зависит больше от его наполнения, чем от систолической функции [19]. Фракция укорочения ЛП в покое отражала наполнение ЛЖ при нагрузке и являлась предиктором как ответов минутного и УО на нагрузку, так и нагрузочной емкости после ИМ. Сходные данные получены в исследованиях функции ЛП при СН [20,21].

Наименьшие структурные и функциональные изменения ЛП наблюдались при НИМ, в отличие от ПИМ и ЗБИМ, несмотря на достоверные различия в степени нарушения ЛС ЛЖ, а, следовательно, и в степени поражения ЛЖ при различных ИМ. Этот факт можно объяснить меньшей биомеханической ролью трехслойной нижней стенки ЛЖ с преимущественно двухсосудистым кровоснабжением по сравнению с межжелудочковой перегородкой (МЖП) и более тонкой двухслойной верхушкой ЛЖ, имеющих преимущественно однососудистое кровоснабжение [22]. Кроме того, инфарктированная перегородочно-верхушечная область ЛЖ более подвержена растяжению, что объясняет больший исходный ИКСО, больший ИМС, и соответственно, меньшую ФВ при ПИМ [23- 25].

На 90-й день болезни наблюдалось дальнейшее изменение параметров камер сердца при ИМ различных локализаций.

В параметрах ЛЖ сохранялась одинаковая разница по сравнению с исходными значениями при различных ИМ. Однако на 90-й день ИМ наблюдалось ремоделирование ЛП у больных ПИМ и ЗБИМ в виде увеличения предсердных объемов, что, однако в дальнейшем не отражалось на ухудшении функциональных показателей, кроме уменьшения ФПО ЛП при ПИМ, что указывает на дальнейшее понижение податливости ЛЖ в диастолу. Увеличение

объемов ЛП без ухудшения функциональных параметров свидетельствует о компенсаторной роли ремоделирования ЛП на данном этапе. Такое ремоделирование ЛП, по-видимому, помогает поддерживать наполнение малоподатливого ЛЖ при ПИМ, как за счет механизма Франк-Старлинга, так и за счет большей емкости ЛП, а при ЗБИМ помогает обеспечивать наполнение относительно сохранного ЛЖ по сравнению с ЛЖ при ПИМ при наличии миокардиальной слабости.

В повышении бустерной функции ЛП при ПИМ значимую роль играет УЛП, на что указывало увеличение его наполнения и опорожнения.

При ЗБИМ функция УЛП была снижена из-за непосредственного миокардиального поражения ЛП при ЗБИМ.

Через год наблюдения при ПИМ прогрессировала ЭЛЖ, что сопровождалось снижением сократимости ЛЖ в результате повышения постнагрузки, а также дальнейшим увеличением дисфункции ЛЖ из-за его жесткости и КДДЛЖ в отличие от показателей ЛЖ при НИМ и ЗБИМ.

Через год объемы ЛП при ПИМ увеличились и стали сравнимыми с размерами ЛП при ЗБИМ. Бустерная функция и кинетическая энергия ЛП уменьшились по сравнению с этими параметрами при НИМ. Такое снижение функции ЛП объяснялось выраженной дисфункцией ЛЖ.

Показатели функции УЛП при ПИМ остались неизменными. По-видимому, относительная сохранность функции УЛП играет компенсаторную роль в поддержании бустерной функции ЛП.

Выводы

Структурно-функциональные изменения в постинфарктном периоде происходят как в ЛЖ, так и в ЛП; характер этих изменений зависит от локализации ИМ.

Наиболее неблагоприятными являются изменения при ПИМ с более частым развитием дисфункции ЛЖ и ЛП. При ЗБИМ дисфункция ЛП связана с непосредственным его поражением.

При отсутствии инфарктирования стенки ЛП, УЛП усиливает бустерную функцию в ответ на любые структурно-функциональные изменения предсердия и играет роль “независимой” вспомогательной камеры в наполнении ЛЖ.

Литература

1. Kober L, Torp-Pedersen C. Clinical characteristics and mortality in patients screened for entry into Trandolapril cardiac Evaluation. Am J Cardiol 1995; 76: 1-5.
2. Kober L, Torp-Pedersen C, Jorgensen S, et al. Changes in the absolute and relative importance in the prognostic value of left ventricular systolic function and congestive heart failure after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 1292-7.
3. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 2054-9.
4. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. Heart 2005; 91(Suppl 2): ii7-13.
5. Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, et al. Importance of congestive heart failure and interaction of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78: 1124-8.
6. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? Eur Heart J 2005; 26(17): 1719-25.

7. Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 649-80.
8. Goldberger AL. Myocardial infarction: electrocardiographic differential diagnosis, 4th edn. Mosby — Year book, inc., 1991.
9. Feigebaum H, Echocardiography, 5th edn. Philadelphia: L Lea & Fabiger, 1994.
10. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 1183-7.
11. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
12. Tomotsugu T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *JACC* 2003; 41: 1243-50.
13. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4(4): 379-92.
14. Spodick DH, Olds PA, Saad KM. Electromechanical disease of the left atrium — interatrial block. Preliminary observations on the left atrial function. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl K): K76-7.
15. Cohen DE, Vögek RA. Left ventricular aneurysm as a coronary risk factor independent of overall left ventricular function. *Am Heart J* 1986; 111: 23-30.
16. Picard MH, Wilkins GI, Gillman LD, et al. Immediate regional endocardial surface expansion following coronary occlusion in the canine left ventricle: disproportionate effects of anterior versus inferior ischemia. *Am Heart J* 1991; 121: 753.
17. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 65: 566-71.
18. Jikuhara T, Sumimoto T, Tarumi N, et al. Left atrial function as a reliable predictor of exercise capacity in patients with recent myocardial infarction. *Chest* 1997; 111: 922-8.
19. Triposkiadis F, Trikas A, Pitsavos C, et al. Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *Am J Cardiol* 1992; 70: 825.
20. Trikas A, Triposkiadis F, Androulakis A, et al. Response of left atrial systolic function to handgrip in normal subjects. *Am Heart J* 1995; 130: 1303-5.
21. De Pace NL, Dowinski S, Unterekel W. Giant inferior wall ventricular aneurysm. *Am Heart J* 1990; 119: 400-1.
22. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, et al. Cellular mechanisms of myocardial infarction expansion. *Circulation* 1988; 78: 186-201.
23. Mann DL. Early natural history of regional ventricular dysfunction after experimental myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 115: 538.
24. Wittaker P. Role of collagen in acute myocardial infarction and healing. *Heart failure* 1990; 6: 151-7.
25. Shen WF. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease. *Eur Heart J* 1992; 13: 39-44.

Поступила 21/01-2009

Фармакоэкономический анализ применения ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики первого инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией

А.Ю. Куликов^{1*}, А.В. Концевая²

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия; ²ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Pharmacoeconomic evaluation of aspirin therapy in pharmaceutical prevention of the first acute myocardial infarction in patients with stable angina

A.Yu. Kulikov^{1*}, A.V. Kontsevaya²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia; ²State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку стандартной терапии без добавления препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК) и стандартной терапии с добавлением АСК с кишечнорастворимым покрытием — Аспирина Кардио®, у пациентов, страдающих стабильной стенокардией (СС), в качестве профилактики острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Для оценки эффективности препарата Аспирин Кардио® использовались результаты рандомизированного исследования SAPAT. В ходе математического моделирования были рассчитаны затраты на лечение 100 пациентов, страдающих СС, в течение 50 мес. лекарственными средствами, включенными в стандарты терапии, с использованием Аспирина Кардио®. Эти затраты сравнивались с затратами на стандартную терапию без использования АСК, с идентичными сроками, результатами эффективности лечения, полученными в исследовании. Фармакоэкономическая оценка профилактики ОИМ у больных СС включала в себя два вида анализа: «влияние на бюджет при амбулаторном и стационарном этапах ведения пациентов со СС» и «затраты-эффективность».

Результаты. Общие затраты на лечение 100 пациентов со СС в течение 50 мес. при использовании стандартной терапии β-адреноблокаторами составили 7 826 190 руб., а при добавлении к терапии Аспирина Кардио® снизились до 7 751 072 руб. Таким образом, с точки зрения анализа «влияние на бюджет» экономия от применения Аспирина Кардио® составила 75 118 руб. на 100 пациентов. Коэффициент, отражающий средства, потраченные на предотвращение 1 случая ОИМ, оказался меньше для больных, принимавших Аспирин Кардио® и составил 81 248 руб. по сравнению с 84 699 руб. у получавших стандартную терапию. Расчет коэффициента приращения затрат подтвердил преимущества схемы лечения с АСК. По сравнению со стандартной терапией применение Аспирина Кардио® позволяет дополнительно сэкономить 34 144 руб. за предотвращение 1 случая ОИМ. Использование такой схемы лечения приведет к сохранению жизни у большего числа больных СС за счет снижения летальности по причине внезапной смерти, и позволит уменьшить расходы на сохранение жизни одного пациента на 62 598 руб.

Заключение. С помощью фармакоэкономического анализа было показано, что применение схемы терапии с включением АСК с целью профилактики ОИМ у больных СС экономически целесообразно, так как снижает затраты на сердечно-сосудистые осложнения и позволяет сэкономить средства на профилактику 1 случая ОИМ.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ «затраты-эффективность», стабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота.

Aim. To perform pharmacoeconomic analysis of the standard therapy vs. standard therapy plus enteric-coated aspirin, Aspirin Cardio®, in preventing acute myocardial infarction (AMI) among patients with stable angina (SA).

Material and methods. To assess the effectiveness of Aspirin Cardio®, the results of the randomised SAPAT Study were used. The costs of treating 100 SA patients for 50 months were modelled for standard therapy only and com-

pared with the study results for standard therapy plus Aspirin Cardio®. Two types of analysis were performed: “budget impact analysis of in- and outpatient treatment of SA” and “cost-effectiveness” analysis.

Results. Overall costs of treating 100 SA patients for 50 months were 7 826190 roubles for standard therapy with beta-adrenoblockers, and 7 751072 roubles – for standard therapy plus Aspirin Cardio®. Therefore, costs were lower by 75118 roubles per 100 patients treated with standard therapy and Aspirin Cardio® for 50 months. Costs of preventing one AMI case were lower for combined therapy than for standard therapy alone: 81248 vs. 84699 roubles, respectively. Total costs of preventing one AMI case are lower by 34144 roubles for combined therapy, comparing to standard therapy only. The combination of standard therapy and Aspirin Cardio® reduces mortality in many SA patients, due to decreased sudden death rates, and also cuts costs on preventing one death by 62598 roubles.

Conclusion. Pharmacoeconomic analysis demonstrated that a combination of standard therapy plus Aspirin Cardio® improves “cost-effectiveness” ratio in SA patients.

Key words: Pharmacoeconomics, “cost-effectiveness” analysis, stable angina, acute myocardial infarction, Aspirin Cardio.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает уносить миллионы человеческих жизней. В настоящее время в развитых странах каждая четвертая смерть обусловлена той или иной формой ИБС, а по прогнозам ВОЗ к 2020г ИБС станет причиной каждой третьей смерти в мире [1]. При стабильном течении ИБС летальность и частота развития нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ) составляют > 2-3% в год [2]. Заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ИБС, в частности ОИМ, невозможны без четкого представления о процессах тромбообразования, материальным субстратом которого являются эндотелий сосудов, тромбоциты, эритроциты и фибриноген. В основе макро- и микро-тромбообразования лежат механизмы, провоцирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов, возникающие вследствие повреждения эндотелия и развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) с формированием в результате порочного круга. Тромбоциты активируются биологическими агентами, выделяющимися из поврежденных эндотелиальных клеток, вступают в контакт с обнажившимся субэндотелиальным слоем и нитями коллагена и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя рыхлые тромбоцитарные агрегаты. Активация тромбоцитов – ключевой момент в патогенезе ССО, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей, поэтому антиагрегантная терапия, направленная на блокирование активации тромбоцитов, является патогенетически обоснованной [3,4].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) используется в медицинской практике уже 110 лет. Начиная с 80-х годов XX века, АСК была включена в клиническую практику как обязательный компонент лечения острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения ОИМ. Было проведено исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), которое убедительно продемонстрировало способность АСК снизить риск развития ОИМ и смерти вследствие коронарных причин на 41-70% у больных с ОКС [5,6].

Опубликованные данные послужили веским доводом в пользу включения антитромбоцитарной терапии в стандарты лечения ИБС медицинскими профессиональными сообществами всего мира [7]. В России терапия препаратами АСК рекомендована для применения всем пациентам с ИБС Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) и Минздравсоцразвития [8,9].

Тем не менее, по данным ВНОК, в настоящее время препараты АСК постоянно принимают не более 60% пациентов, нуждающихся в ежедневном приеме препарата [10]. Называются разные причины этого явления: недисциплинированность пациентов, самостоятельное отказывающихся от приема АСК, боязнь врачей получить осложнения от постоянного приема препарата, отсутствие адекватного контроля за лечением, стремление «уменьшить количество таблеток» [10]. Известны последствия отказа от применения антиагрегантов у пациентов с ИБС. Отмена антитромбоцитарных препаратов является независимым фактором риска осложнений: у 1 из 20 больных в течение 3 нед. после отмены препаратов развивается ОКС [10].

Наиболее частой причиной отказа от длительного использования АСК служит страх развития тяжелых повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно эрозивных и язвенных поражений желудка, сопровождающихся развитием желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Известным условием для улучшения переносимости АСК является следующий подход: создание АСК-содержащего ядра таблетки с кишечнорастворимым покрытием при более высоком уровне pH (6,0-7,0), например, Аспирин Кардио®, Байер ХелсКэр АГ, Германия. Это препятствует прямому контакту АСК со слизистой оболочкой желудка, предотвращая развитие известного эффекта «ионной ловушки», который рассматривается основной причиной повреждения слизистой оболочки желудка. Были опубликованы данные, подтверждающие безопасность применения Аспирина Кардио® [11]. При сравнительном исследовании 4 групп больных, перенесших ОИМ, и принимавших различные формы АСК (Аспирин Кардио®, Тромбо Асс, Кардиомагнил и обычная АСК), оказалось, что наименьшее число эрозивных поражений слизистой желудка имело место

у больных, принимавших Аспирин Кардио®. При эзофагогастродуоденоскопии через 12 мес. от начала приема препарата повреждения были обнаружены лишь у 1 пациента из 30 (3,3%) в группе принимавших Аспирин Кардио®, в то время, как в группе лечившихся Кардиомагнилом — у 3 из 30 (9,9%), Тромбо Асс — у 4 из 30 (13,3%), обычная АСК — у 7 (23,3%). Часто использование кишечнорастворимых форм АСК ограничивается их более высокой стоимостью. Однако, детального фармакоэкономического анализа, оценивающего затраты, связанные с использованием кишечнорастворимых форм АСК, с учетом стоимости лечения возможных осложнений в сравнении с эффективностью препарата в предотвращении тяжелых сосудистых осложнений не проводили.

Представляется актуальным и целесообразным проведение фармакоэкономического исследования результатов лечения больных стабильной стенокардией (СС) с использованием кишечнорастворимой формы АСК (Аспирин Кардио®) по сравнению со стандартной терапией без применения препаратов АСК.

Материал и методы

Результатом информационного поиска стал мета-анализ 287 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 135 тыс. пациентов из группы высокого риска развития тяжелых сосудистых осложнений [12]. В мета-анализ вошли 55 исследований, включивших 15828 больных ИБС, получавших антитромбоцитарную терапию АСК или плацебо. СС были посвящены 7 исследований, в которых участвовали 1448 пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с АСК и 1472 больных, не принимавших антитромбоцитарные препараты. Учитывая, что основное количество зарегистрированных пациентов было рандомизировано в шведском РКИ SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) — 2035 больных из 2920, сочли возможным использовать результаты этого исследования для фармакоэкономического анализа [13]. Всего в исследование SAPAT были включены 2035 пациентов (52% мужчин и 48% женщин). Длительность наблюдения составила 23-76 мес. (медиана = 50 мес.), периодичность контрольных осмотров — 3-6 мес. После рандомизации группу стандартной терапии, включавшей прием β -адреноблокатора (β -АБ) соталолоа в средней дозе 160 мг/сут., составили 1026 больных, в группу, принимавших аспирин в дозе 75 мг/сут. + стандартную терапию — 1009 пациентов. В РКИ оценивались следующие события: первичные исходы — ОИМ или внезапная смерть (ВС) и вторичные исходы — любое сердечно-сосудистое событие: ОИМ, инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистого события, смерть вследствие любой причины (ОС). Геморрагические осложнения оценивались как тяжелые или нетяжелые. Тяжелыми считались осложнения, приводящие к смерти, или требующие трансфузионной терапии, или госпитализации в отделение интенсивной терапии. Наиболее частыми тяжелыми геморрагическими осложнениями были ЖЖК (51% от всех геморрагических осложнений). Критерием эффективности терапии являлось снижение частоты развития первичных и вторичных исходов.

В ходе математического моделирования были рассчитаны затраты на лечение 100 пациентов, страдающих СС, в течение 50 мес. (согласно срокам назначения препарата в РКИ) лекарственными препаратами, включенными в стан-

дарты лечения, с использованием Аспирина Кардио®. Эти затраты сравнивались с затратами на стандартную терапию без АСК, с идентичными сроками, результатами эффективности лечения, полученными в вышеуказанном исследовании. Необходимо отметить, что для расчетов затрат на АСК, при экстраполяции результатов РКИ на условия Российского здравоохранения, с учетом рекомендаций Минздравсоцразвития РФ, а также зарегистрированной в РФ лекарственной формы АСК Аспирин Кардио® 100 мг, доза ежедневного приема препарата принималась равной за 100 мг/сут., а не за 75 мг/сут., как в РКИ. Мета-анализ крупного исследования ISIS-2 по применению АСК при ИБС показал, что клиническая эффективность АСК в дозах 75-150 мг/сут. сопоставима, в то время как дозы < 75 мг не оказывают клинически значимого эффекта [4,5,12]. Также необходимо отметить, что по данным [14] для достижения адекватного ингибирования тромбосана А2 используется обычный аспирин в дозе 75 мг/сут. или биоэквивалентная дозировка кишечнорастворимой формы АСК 100 мг/сут.

Фармакоэкономическая оценка профилактики ОИМ у больных, страдающих СС, включала в себя два вида анализа: «влияние на бюджет на амбулаторном и стационарном этапах ведения пациентов со СС» и «затраты-эффективность». Первый вид анализа подразумевает оценку всех видов затрат, связанных с внедрением новой лечебной технологии (препарата) с учетом ее эффективности. Расчет издержек проводится согласно частоте применения новой технологии и затрат на одно применение. Далее подобным образом рассчитываются затраты на стандартную (уже существующую) лечебную технологию. Итоговый результат выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо наоборот дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии в стационаре. Анализ «затраты-эффективность» применялся для сравнения затрат на единицу эффективности при лечении больных, получавших Аспирин Кардио® + стандартную терапию СС и больных, получавших только стандартную терапию. Эффективность лечения при профилактике ОИМ измерялась в количестве предотвращенных случаев ОИМ за исследуемый срок.

Все компоненты затрат были выражены в рублях. Учитывались только прямые медицинские расходы на терапию СС в амбулаторных условиях с использованием Аспирина Кардио® или без него и лечение осложнений (ОИМ и ЖЖК) в условиях стационара. Для определения затрат на лекарственные средства (ЛС) использовались средние цены за упаковку, опубликованные на сайте artechka.ru, medlux.ru на 10.05.2009.

С учетом схемы лечения, использованной в РКИ SAPAT, за единицу ЛС при проведении фармакоэкономических расчетов был принят 1 мг ЛС (Аспирин Кардио®).

В дальнейшем производился расчет стоимости 1 единицы ЛС по формуле:

$$C = C_{\text{уп}} / n, \text{ где:}$$

C — цена 1 мг ЛС;

$C_{\text{уп}}$ — средняя цена упаковки ЛС (руб.);

n — количество единиц ЛС (мг) в упаковке.

Далее, согласно результатам анализа схем лечения в РКИ были рассчитаны затраты для двух групп (гр.) терапии СС:

Гр. I. Пациенты, получавшие стандартную терапию без АСК на амбулаторно-поликлиническом этапе, в т.ч. госпитализированные по причине развития ОИМ или ЖЖК.

Гр. II. Пациенты, получавшие стандартную терапию с использованием АСК (100 мг/сут. Аспирина Кардио®), в т.ч. госпитализированные по причине развития ОИМ или ЖЖК.

Таблица 1

Результаты лечения в двух группах больных

Событие	Всего (n=2035)	Гр. I (без АСК) (n=1026)	Гр. II (с АСК) (n=1009)	Разница (%)	Статистическая достоверность (p)
ОИМ (нефатальный)	125	78	47	-39	0.006
ОИМ (фатальный)	30	15	15	0	-
Инсульт	66	38	28	-25	0.246
ВС	50	31	19	-38	0.097
Общая сосудистая смертность	121	70	51	-26	0.114
ОС	188	106	82	-22	0.103

Таблица 2

Геморрагические осложнения в двух группах больных

Тяжелые осложнения	Всего (n=2035)	Гр. I (без АСК) (n=1026)	Гр. II (с АСК) (n=1009)
ЖКК	17	6	11
Геморрагический инсульт	7	2	5
Субдуральная гематома	1	0	1
Разрыв аневризмы аорты	7	4	3
Кровоизлияние в сетчатку	1	1	0
Всего	33	13	20

Оценка эффективности

В соответствии с методикой проведения исследования, анализ эффективности проводили на основании РКИ SAPAT [12]. В качестве основной единицы эффективности учитывалось число пациентов с предотвращенным ОИМ к окончанию срока исследования. Другим показателем эффективности можно рассматривать число предотвращенных случаев ВС и общей сосудистой смерти: ВС, смерти от ОИМ, ишемического инсульта (ИИ) (таблица 1).

Использование АСК в схеме терапии привело к статистически достоверному снижению числа нефатальных ОИМ. Число ОИМ со смертельным исходом оказалось одинаковым в обеих гр., а различия в структуре смертности не были достоверны, несмотря на значительное сокращение ОС в гр. II (22-38%). Количество инсультов в гр. больных, принимавших АСК, также снизилось, однако, различия не были статистически значимы. В связи с этим, за основной показатель эффективности проводимого лечения было принято число предотвращенных нефатальных ОИМ в обеих гр. Дополнительным показателем эффективности было выбрано число предотвращенных ВС, где различия между гр. приближались к статистически значимому показателю.

При оценке безопасности терапии АСК особое внимание было уделено геморрагическим осложнениям, как представляющим серьезную угрозу жизни пациентов. Структура геморрагических осложнений, развившихся в обеих гр. в течение всего периода наблюдения, отражена в таблице 2.

Из геморрагических осложнений наиболее значимыми оказались ЖКК, число которых во II гр. оказалось почти в 2 раза больше, чем в I гр. Несмотря на

отсутствие статистической достоверного различия в частоте ЖКК между двумя гр., однако принимая во внимание опасность данного осложнения, учитывались затраты на первую помощь при ЖКК на догоспитальном этапе и затраты на специализированную терапию язвы желудка, осложненной кровотечением, в стационаре.

Анализ затрат

Были проанализированы осложнения, возникшие в обеих гр., а именно — количество ОИМ и ЖКК на 100 чел., получавших терапию по двум схемам лечения в течение 50 мес. Согласно результатам исследования SAPAT, в I гр. (без АСК) частота ОИМ составила 7,6%, ЖКК — 0,58%. Во II гр. (с АСК) ОИМ возникли у 4,6% больных, ЖКК — у 1%. Графическое изображение результатов представлено на рисунке 1.

Расчет стоимости лечения проводился согласно стандартам лечения, утвержденным Минздравсоцразвития РФ [9,15-17]. Прямые медицинские затраты рассчитывались далее с учетом лечения 100 больных в течение 50 мес. по обеим схемам терапии. В качестве затрат на основную терапию принимались затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение СС. Затраты на дополнительную терапию учитывали стоимость лечения ОИМ и осложнений, профилактического приема АСК (ЖКК) в течение сроков, утвержденных стандартами терапии и в соответствии с пропорциями больных с данными осложнениями в каждой гр. Для расчетов использовались следующие данные:

Терапия СС стандартная, амбулаторно-поликлиническое лечение в течение 6 мес. [9] — 6061 руб./пациент.

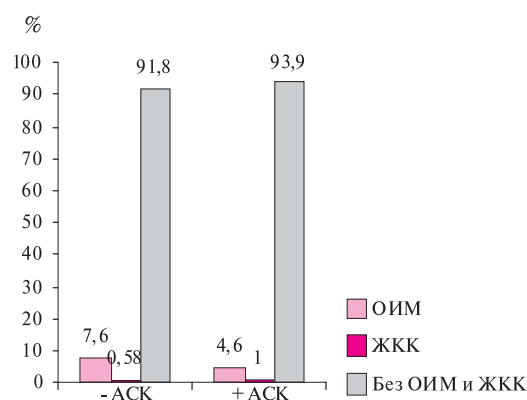


Рис. 1 Осложнения в двух группах больных (%).

Терапия СС стандартная + АСК (средства, влияющие на систему свертывания крови, показаны 90% пациентов), амбулаторно-поликлиническое лечение в течение 6 мес. [9] — 7087 руб./пациент.

Терапия ОИМ с учетом оказания медицинской помощи «скорой медицинской помощью» и далее лечение в течение 12 дней в условиях стационара [15,16] — 345725 руб./пациент.

Терапия ЖКК (как осложнения язвы желудка) с учетом оказания медицинской помощи «скорой медицинской помощью» и далее лечение в течение 35 дней в условиях стационара [17] — 254901 руб./пациент.

Соотношение прямых медицинских затрат в гр. при лечении СС стандартной терапией или стандартной терапией + Аспирина Кардио® представлено в таблице 3.

Добавление Аспирина Кардио® к стандартной терапии приводит к изменению структуры расходов: росту доли затрат на терапию СС и коррекцию ЖКК, и уменьшению доли затрат на лечение ОИМ (рисунок 2).

Если рассчитывать стоимость одной лишь амбулаторной лекарственной терапии СС за оцениваемый период (50 мес.), то в гр. II она оказалась выше на 8550 руб./пациент. Однако при комплексном расчете всех затрат с учетом терапии осложнений лечение больных в этой гр. с Аспирином Кардио® обходится дешевле. При этом экономия от применения Аспирина Кардио® на 100 пациентов в течение 50 мес. лечения составляет:

$$BIA = C_1 - C_2 = 75118 \text{ руб.}$$

или 751 руб. на пациента.

Расчет «упущенных возможностей» представлен ниже:

$$Q = (C_{high} - C_{low}) / C_{low} = 75118,35 / 7751072,09 = 0,00969,$$

что составляет ~ 1%. Это значит, что применение Аспирина Кардио®, несмотря на более высокую стоимость амбулаторного этапа терапии, позволяет дополнительно лечить, включая стационарный и амбулаторный этапы коррекции осложнений, на 1% больше пациентов со СС. При этом используется более эффективная схема, включающая анти тромботическую терапию.

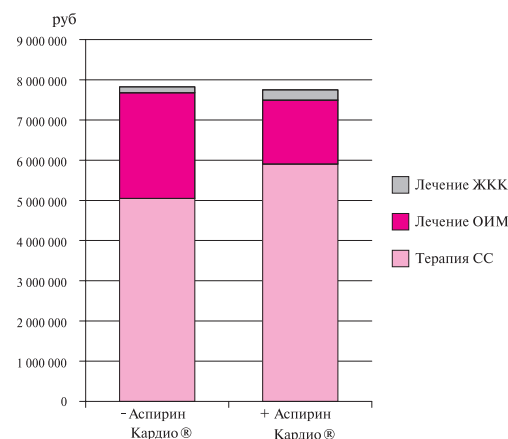


Рис. 2 Структура прямых медицинских расходов в двух группах.

Фармакоэкономическая оценка

В качестве основного фармакоэкономического показателя было рассчитано соотношение «затраты-эффективность» (CER), показывающий какие затраты (С) необходимы для достижения единицы эффективности (EF), в данном случае — для предотвращения 1 случая ИМ. Коэффициент был рассчитан для обеих гр. (CER1 для I гр. и CER2 для II гр.) при лечении в каждой гр. 100 пациентов в течение 50 мес.

Таким образом, в гр. II затраты на предотвращение одного случая ОИМ оказались ниже, чем в гр. I. Это достигалось как за счет меньшей стоимости лечения осложнений на стационарном этапе, так и большей эффективности лечения.

Также был рассчитан коэффициент отношения приращений затраты-эффективность (ICER), позволяющий определить увеличение или экономию расходов за предотвращение одного случая ОИМ при использовании более эффективной схемы лечения (с включением Аспирина Кардио®).

$$ICER = (C_1 - C_2) / (EF_1 - EF_2)$$

$$ICER = 75118 / -2,2 = -34144 \text{ руб./один предотвращенный ОИМ}$$

Отрицательное значение коэффициента ICER означает, что добавление в схему лечения Аспирина Кардио® (при лечении 100 больных СС в течение 50 мес.) позволяет сэкономить 34144 руб. за счет предотвращения одного случая ОИМ.

Несмотря на то, что при исследовании структуры смертности у пациентов обеих гр., статистически достоверного снижения ОС ни в одной из гр. обнаружено не было; была выявлена устойчивая тенденция в снижении частоты ВС у больных II гр. Согласно исследованию SAPAT, к случаям ВС были отнесены те случаи, когда смерть наступала в течение менее чем одного часа после появления симптомов ОИМ или другого сосудистого события [13]. Более 80% случаев ВС были вызваны недиагностированным при жизни ОИМ. При оценке частоты ВС в обеих гр. было установлено, что в I гр. событие имело место в

Таблица 3

Структура прямых медицинских затрат в обеих группах пациентов
(из расчета лечения 100 чел в течение 50 мес)

Группа	Основные затраты (амбулаторная лекарственная терапия СС) (руб.) (%)	Терапия осложнений (руб.)		Общие затраты (руб.) (%)
		Лечение ОИМ (%)	Лечение ЖKK (%)	
Гр. I	5 050 833 (64,5%)	2 627 514 (33,6%)	147 842 (1,9%)	$C_1 = 7\,826\,190$ (100%)
Гр. II	5 905 833 (76,2%)	1 590 337 (20,5%)	254 901 (3,3%)	$C_2 = 7\,751\,072$ (100%)

Таблица 4

Показатель «затраты-эффективность» (CER) в обеих группах пациентов
(из расчета лечения 100 чел в течение 50 мес)

	Общие затраты (руб.)	Эффективность (кол-во пациентов без ОИМ после 50 мес. лечения)	Коэффициент «затраты-эффективность» (руб./предотвращенный ОИМ)
Гр. I	$C_1 = 7\,826\,190$	EF1=92,4	$CER_1 = C_1/EF_1 = 84\,699$
Гр. II	$C_2 = 7\,751\,072$	EF2=94,6	$CER_2 = C_2/EF_2 = 81\,935$

3% случаев, а во II гр. — в 1,8%. Таким образом, абсолютное снижение летальности от случаев ВС во II гр. составило 1,2%. Таким образом, дополнительное применение Аспирина Кардио® на фоне стандартной терапии у 100 пациентов в течение 50 мес. позволяет дополнительно спасти жизнь 1,2 пациента.

Была рассчитана «стоимость спасенной жизни», показывающая, какие средства необходимо затратить на сохранение жизни пациента, по формуле:

$$CLG = (C_1 - C_2) / (LG_1 - LG_2), \text{ где:}$$

CLG — стоимость дополнительно сохраненной жизни

C_1 и C_2 — прямые медицинские затраты в гр., получавших разные схемы лечения

$LG_1 - LG_2$ — абсолютная разница в летальности между двумя гр.

$$CLG = (7\,826\,190 \text{ руб.} - 7\,751\,072 \text{ руб.}) / 1,2 = 62\,598 \text{ руб./сохранение одной жизни.}$$

Полученный результат свидетельствует о том, что для сохранения жизни одного пациента при стандартной терапии без Аспирина Кардио® (при лечении 100 больных со СС в течение 50 мес.) необходимо затратить на 62598 руб. больше, чем при его добавлении в схему лечения.

Анализ чувствительности

Для того, чтобы определить, будет ли использование Аспирина Кардио® столь же выгодным при другом профиле затрат, был произведен двухфакторный анализ чувствительности. В качестве переменных величин были рассмотрены основные составляющие прямых медицинских расходов в обеих гр. больных:

— Стоимость терапии СС с использованием Аспирина Кардио® в зависимости от изменения цены на препарат.

— Стоимость терапии ОИМ.

— Стоимость терапии ЖKK.

Изменяли следующие параметры: стоимость Аспирина Кардио® и стоимость терапии ОИМ при первом варианте анализа и стоимость Аспирина Кардио® и стоимость терапии ЖKK при втором варианте анализа. Диапазон изменения составил $\pm 10\%$. При варьировании факторов стоимости показатель «затраты-эффективность» также изменялся.

Результаты обоих анализов показали, что при изменении факторов стоимости в диапазоне $\pm 10\%$ терапия с использованием Аспирина Кардио® продолжала сохранять свое преимущество по показателю CER, что подтверждает адекватность построенной модели и стабильность полученных результатов.

Заключение

В ходе фармакоэкономического исследования было установлено, что, несмотря на более высокую стоимость терапии основного заболевания — СС при назначении Аспирина Кардио® (дополнительно 2052 руб. на пациента в год), из-за снижения расходов на коррекцию осложнений (снижение на 2232 руб. на пациента в год), общие медицинские расходы в этой гр. пациентов в итоге оказались меньше (на 180 руб. на пациента в год). Несмотря на низкий процент «упущенных возможностей» (1%), следует помнить, что в исчислении на абсолютный процент больных, страдающих СС в РФ (> 3 млн. человек, по данным ВНОК [18]), количество пациентов, которых можно будет дополнительно пролечить на экономленные средства (по схеме, включающей Аспирин Кардио®) составит ~ 30 тыс. чел. Расчет коэффициентов «затраты-эффективность» и коэффициента приращения затрат дополнительно подтвердили фармакоэкономические преимущества схемы лечения Аспирином Кардио®. Увеличение эффективности лечения в виде предотвращения 1 случая ОИМ при добавлении в

схему лечения Аспирина Кардио® будет сопровождаться сокращением расходов на 34144 руб. за предотвращенный случай ОИМ при лечении 100 больных СС в течение 50 мес. Использование данной схемы лечения приведет к сохранению дополнительных лет жизни и позволит уменьшить расходы на сохранение жизни одного пациента на 62598 руб.

Литература

1. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Руководство для врачей. Москва 2003.
2. Hennekens CD. Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease: current perspectives and future directions. *Curr Atheroscl Rep* 2007; 9(5): 409-16.
3. Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. *Cons Med* 2001; 3(10): 472-5.
4. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. *РМЖ* 2003; 11(9): 552-6.
5. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction. *ISIS-2. Lancet* 1988; 2(8607): 349-60.
6. The RISK Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990, 336: 827-30
7. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *РКЖ* 2001; 4: 8-11.
8. Национальные клинические рекомендаций ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Второй пересмотр. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6): Приложение 4.
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20 апреля 2007 г. N 288 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией".
10. Чукаева И.И. Аспирин и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо действовать. Москва 2006; <http://www.cardiosite.ru>
11. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Артер гиперт* 2009; 15: 4: 492-6.
12. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
13. Juul-Moller S, Edvardson N, Jahnmatz B, et al. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris, *Lancet* 1992; 340 (8833): 1421-5.
14. Cox D, Maree AO. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke* 2006;37;2153-8
15. Министерство здравоохранения и социального развития. Приказ № 647 от 5 сентября 2006г «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с желудочно-кишечным кровотечением неуточненным».
16. Министерство здравоохранения и социального развития. Приказ № 612 от 17 сентября 2007г «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с язвой желудка (при оказании специализированной помощи)».
17. Министерство здравоохранения и социального развития. Приказ № 548 от 6 сентября 2005г «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (при оказании высокотехнологичной помощи)».
18. Карпов Ю.А. Лечение больных стенокардией – к выходу новых рекомендаций ВНОК. *РМЖ* 2009 (http://www.rmj.ru/articles_6146.htm)

Поступила 20/01-2010

Влияние терапии рамиприлом и амлодипином на вазодилатирующую функцию эндотелия, метаболический профиль и течение артериальной гипертензии у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом

А.Р. Ишманова^{1*}, А.Н. Закирова², И.М. Карамова¹, С.М. Янбаева¹

¹Республиканский кардиологический диспансер. Уфа, Россия; ²ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава. Уфа, Россия

Ramipril and amlodipine therapy effects on endothelial vasodilatation, metabolic profile, and arterial hypertension course in women with postmenopausal metabolic syndrome

A.R. Ishmanova^{1*}, A.N. Zakirova², I.M. Karamova¹, S.M. Yanbaeva¹

¹Republican Cardiology Dispanser. Ufa, Russia; ²Bashkir State Medical University. Ufa, Russia

Цель. Провести сравнительное исследование эффективности двух комбинаций препаратов рамиприл + амлодипином и эналаприл + амлодипином в лечении артериальной гипертензии (АГ) I-II степени (ст.) у женщин с АГ и метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

Материал и методы. В исследование включены 80 женщин с АГ и МС в постменопаузе. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин. Длительность лечения — 24 нед. У пациенток оценивали антигипертензивный эффект комбинации данных препаратов, влияние на вазодилатирующую функцию эндотелия. Функцию эндотелия анализировали, используя пробу с реактивной гиперемией. Метаболические эффекты препаратов выявляли по динамике показателей липидного и углеводного обменов.

Результаты. Установлено, что рамиприл в комбинации с амлодипином более эффективно контролирует артериальное давление (АД) у пациентов с АГ I-II ст. и МС в постменопаузе, оказывает позитивное влияние на показатели углеводного и липидного обменов. Отмечен более выраженный эндотелий-протективный эффект комбинации данных препаратов, характеризующийся восстановлением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением продукции метаболитов оксида азота.

Заключение. Рамиприл в комбинации с амлодипином может быть рекомендован для лечения женщин с АГ и МС в постменопаузе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, постменопауза, эндотелиальная дисфункция, рамиприл, амлодипин.

Aim. To compare the effectiveness of ramipril + amlodipine and enalapril + amlodipine combinations in the treatment of Stage I-II arterial hypertension (AH) in women with postmenopausal metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 80 postmenopausal women with AH and MS. The control group consisted of 25 healthy women. The treatment phase lasted for 24 weeks. In all participants, the effects of the combinations on blood pressure (BP) and endothelial vasodilatation were assessed. Endothelial function was measured in a reactive hyperemia test; NO metabolites in serum were measured using the method by N.L. Emchenko et al. (1994). Metabolic effects of the medications were assessed by the dynamics of lipid and carbohydrate metabolism parameters.

Results. The combination of ramipril and amlodipine more effectively controlled BP and improved carbohydrate and lipid metabolism parameters in postmenopausal women with Stage I-II AH and MS. This combination was also more effective in terms of endothelium protection, which manifested in normalized endothelium-dependent vasodilatation and increased production of NO metabolites.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: aigul_ishmanova@mail.ru

[*Ишманова А.Р. (*контактное лицо) — врач-кардиолог отделения ишемической болезни сердца, ²Закирова А.Н. — зав. кафедрой кардиологии, ¹Карамова И.М. — главный врач, ¹Янбаева С.М. — заведующая отделением ишемической болезни сердца].

Conclusion. The combination of ramipril and amlodipine could be recommended for the treatment of postmenopausal women with AH and MS.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, postmenopause, endothelial dysfunction, ramipril, amlodipine.

Проблема повышенного артериального давления (АД) у женщин в период постменопаузы продолжает привлекать внимание кардиологов. При наступлении менопаузы у женщин существенно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В эпидемиологических исследованиях установлено, что после 50 лет у женщин отмечается более высокий уровень АД в сравнении с мужчинами. Артериальной гипертонией (АГ) страдает > 50% женщин в период климактерия [1,2].

Начальным проявлением дисфункции эндотелия (ДЭ), предшествующим его органическому повреждению, является нарушение его местной вазорегулирующей функции [3]. Эндотелий обладает способностью реагировать на изменения АД, скорости и объема кровотока синтезом ряда факторов релаксации и констрикции [4]. Наиболее важным из них является свободный радикал оксида азота (NO). Это соединение регулирует активность и последовательность каскада образования всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием [3,4]. NO — мощный эндогенный вазодилататор. Он блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [4].

В литературе можно встретить публикации, указывающие на нарушение функции эндотелия при атеросклерозе и АГ у мужчин, в то же время недостаточно исследований, характеризующих состояние эндотелия при АГ у женщин в постменопаузе.

При выборе препарата для длительной антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ с метаболическим синдромом (МС) крайне важно учитывать, помимо особенностей лечебного действия лекарственных средств, метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП), их влияние на углеводный и липидный обмены. Внимание привлекают препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), одним из представителей которых является рамиприл.

Цель исследования: провести сравнительное исследование эффективности сочетанной терапии препаратами рамиприл + амлодипин, а также эналаприл + амлодипин при лечении АГ у женщин с МС в постменопаузе, сравнить влияние комбинаций данных препаратов на вазорегулирующую функцию эндотелия, продукцию NO, на метаболический профиль и течение АГ.

Материал и методы

В исследование включены 80 женщин с АГ I-II степени (ст.) (ЕОК/ЕОАГ 2007, ВНОК 2009) и МС.

Критериями включения явились: систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст.; диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст.; естественная менопауза; наличие МС с/без сахарного диабета 2 типа (СД-2); индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и/или отношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ) > 0,85; наличие или отсутствие дислипидемии (ДЛП).

Диагноз МС устанавливали в соответствии с критериями ВНОК 2009. Диагноз СД-2 верифицировали при наличии СД в анамнезе, а также при уровне гликемии в соответствии с критериями ВОЗ 1999. Все женщины находились в состоянии естественной постменопаузы. Средний возраст женщин — 54,2±3,8 лет, длительность постменопаузы 3,8±1,7 лет, длительность АГ 8,2±4,8 года.

Критериями исключения являлись: тяжелая АГ (САД >180 мм рт.ст. или ДАД >110 мм рт.ст.), вторичная АГ любой этиологии, хроническая сердечная недостаточность согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) III-IV функциональных классов (ФК), наличие в анамнезе инсульта, стенокардии напряжения, пороков сердца, обструктивной кардиомиопатии, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, требующие приема антиаритмических препаратов, нарушения функции печени и почек (диабетическая нефропатия, протеинурия > 300 мг/сут., креатинин > 124 мкмоль/л), повышенной чувствительности к ИАПФ, СД 1 типа, или декомпенсированный СД-2, бронхиальная астма, злоупотребление алкоголем, вероятность невыполнения визитов, вероятность угрозы здоровью больного.

Контрольную группу (ГК) составили 25 практически здоровых женщин, средний возраст которых составил 52,9±6,4 лет с отсутствием вышеперечисленных критериев включения в исследование.

Перед включением в исследование у всех больных собирали анамнез, проводили физикальное обследование, измеряли АД на плечевой артерии методом Короткова, исследовали уровень липидов крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ) и углеводный обмен (глюкоза плазмы, инсулин, С-пептид).

Факторы риска (ФР), выявленные у больных, приведены в таблице 1.

Среди включенных в исследование женщин средний ИМТ составил 32,48±1,69 кг/м², средний уровень САД 169,46±5,74 мм рт.ст., ДАД 105,00±3,4 мм рт.ст.

Анализ анамнестических данных выявил, что 67 (85%) женщин с АГ имели отягощенную наследственность по АГ и у 19 (23,75%) женщин среди близких родственников были больные СД-2.

До начала исследования пациентам систематической АГТ не назначали. После получения информированного согласия больных на исследование и периода «отмычки» в течение двух недель (больные не получали АГП, допускался лишь прием короткодействующего нифедипина при САД > 180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст.) боль-

Таблица 1
Факторы риска, сопутствующие АГ

ФР	Кол-во больных (n)	%
Курение	8	10
ОХС > 6,5 ммоль/л	46	57,5
СД	40	50
НТГ	14	17,5
Гиперинсулинемия	34	42,5
Гиподинамия	67	83,75
Семейный анамнез	67	85
ИМТ:		
25-29,9 кг/м ²	33	41,25
30-39,9 кг/м ²	47	58,7

ные были рандомизированы на 2 группы (гр.) конвертным методом. Гр. были сопоставимы по возрасту, исходному уровню САД и ДАД, ИМТ, ФР, длительности АГ.

Всем пациенткам основной группы (ОГ) (n=40) был назначен рамиприл (Амприлан, КРКА, Словения) в дозе 5 мг 1 раз в сут. При недостаточном эффекте монотерапии рамиприлом в дозе 5 мг/сут. через 4 нед. дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут. Если через 8 нед. не достигался целевой уровень АД, присоединялась терапия амлодипином (Тенокс, КРКА, Словения) в дозе 5 мг/сут. утром.

Пациенткам в группе сравнения (ГС) (n=40) был назначен препарат эналаприл (Энаренал) в дозе 20 мг/сут., через 8 нед. к лечению добавляли Тенокс в дозе 5 мг/сут.

Целевым считали уровень АД ≤130/80 мм рт.ст. Лечение продолжали в течение 24 нед.

Изучали влияние комбинаций данных препаратов на уровень АД, состояние эндотелиальной функции и метаболический профиль, а также оценивалась переносимость препарата.

Всем пациентам проводили стандартные клиническое, биохимическое и диагностическое обследования, включающие: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, измерение АД, электрокардиография, эхокардиография. Исследования проводили до начала лечения (в конце периода “отмывания”) и в конце 24-й нед. лечения. Контроль за эффективностью терапии осуществляли каждые 4 нед. путем оценки состояния пациента, субъективных ощущений и измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Функцию эндотелия анализировали с помощью пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) с использованием ультразвука высокого разрешения (Celermajer D, 1997) [3,20]. Для измерения диаметра сосуда применяли линейные датчики 7-8 МГц, которые располагали на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение плечевой артерии (ПА) синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия за счет устранения созданного манжетой давления на 40-50 мм рт.ст. > САД в течение 5 мин. Диаметр сосуда измеряли через 60 с после декомпрессии. Спустя 15 мин выполняли контрольную проба с экзогенными нитратами (сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина). Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) ПА рассчитывали как относительное изменение ее диаметра в течение ПРГ, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию ПА, при которой увеличение ее диаметра было близким к 10% от исходного уровня.

Метаболиты NO в сыворотке крови определялись по методу Емченко Н.Л. и соавт. 1994 после стандартной четырехдневной подготовки пациентов. Нитраты определяют в виде нитритов после восстановления их губчатым кадмием. Губчатый кадмий получают цементацией на цинковых палочках по способу, описанному для метода, взятого за основу. Фотометрическое определение нитритов проводят по реакции Грисса, используя в качестве цветообразующих реагентов сульфаниламид (белый стрептоцид) и М-нафтиэтилендиаминдигрохлорид. Осаждение белков проводят сульфатом цинка и феррицианидом железа, осадок центрифугируют. Количественный анализ проводили при сравнении с внешними стандартами при длине волны 540 нм.

Метаболические эффекты оценивали, используя показатели липидного спектра, углеводного обмена. Уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП определяли на биохимическом автоанализаторе “Хоффман ля Рош” (Швейцария); уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда (1972). С-пептид определяли, используя набор реактивов C-PEPTID OF INSULIN RIA, DSL-7000, Diagnostic systems laboratories Inc., США, радиоиммунологическим методом. Повышенным считали уровень С-пептида > 0,62 нмоль/л. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли радиоиммунологическим методом с набором реактивов INSULIN RIA, DSL-1600, Diagnostic systems laboratories Inc., США. За гиперинсулинемию (ГИ) принимали уровень инсулина натощак > 9,0 мкМЕ/мл. Глюкоза в капиллярной крови определялась ферментативным способом. Нарушения углеводного обмена оценивали по критериям ВОЗ (1999). Согласно этим критериям СД следует считать: уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – уровень сахара в капиллярной крови натощак < 6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой > 7,8 ммоль/л.

Переносимость препаратов оценивали по наличию побочных явлений и динамике лабораторных показателей.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Excel 6. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность определяли при помощи критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование закончили 78 пациенток; у 2 в ГС через 8 нед. лечения отмечено появление сухого кашля, требующего отмены препарата.

Антигипертензивная эффективность. Через 4 нед. лечения у всех пациенток в ОГ наблюдали снижение АД: у 15 (37,5%) АД составило ≤ 130/80 мм рт.ст. У остальных потребовалось увеличение дозы рамиприла до 10 мг/сут. Через 8 нед. лечения АД ≤ 130/80 мм рт.ст. было достигнуто еще у 11 (65%) женщин. При недостаточном эффекте и недостижении целевого уровня АД у 14 пациенток через 8 нед. к лечению присоединяли 5 мг/сут. амлодипина. Через 12 нед. у всех пациенток был достигнут уровень АД ≤ 130/80 мм рт.ст. В ОГ лечение закончили все пациентки.

Таблица 2

Динамика офисного АД у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии (М±m)

	ОГ (n=40)		ГС (n=38)	
	Исходно 1	Через 6 мес. 2	Исходно 3	Через 6 мес. 4
САД	168,4±2,77	126,35±2,81*	165,7±2,73	138,92±3,18*
ДАД	102,4±1,44	79,04±3,04*	100,6±1,18	88,15±3,17*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении в гр. до и после лечения.

В ГС из исследования выбыли 2 пациентки в связи с появлением через 8 нед. лечения сухого кашля, требующего отмены препарата. В этой гр. через 8 нед. лечения целевой уровень АД был достигнут у 16 женщин (40%), остальным был добавлен амлодипин в дозе 5 мг/сут.

Значимое снижение АД было достигнуто у пациенток обеих гр. (таблица 3). Однако, степень снижения САД и ДАД была более выраженной у пациенток, получавших рамиприл в комбинации с амлодипином ($p < 0,05$). При комбинации рамиприл + амлодипин САД снизилось на 25,8%, ДАД на 20,9% ($p < 0,05$). При комбинации эналаприл + амлодипин САД снизилось на 16,2%, ДАД на 12,2% ($p < 0,05$). В ОГ был достигнут целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. у 100% пациенток, в ГС — у 77,5%.

Исходно у всех пациенток наблюдалась ДЛП. Повышение уровня ОХС $> 6,5$ ммоль/л было выявлено у 46 (57,5%) пациенток, ХС ЛНП у 48 (60%), ТГ у 53 (66,2%).

На фоне терапии в ОГ произошло снижение ОХС на 8,2%, ХС ЛНП на 8,6%, ТГ на 8,3%. В ГС ОХС снизился на 3,4%, ХС ЛНП на 4,1%, ТГ на 4,4% (таблица 3). Однако достоверной значимости полученные результаты не имели.

При оценке углеводного обмена ГИ была выявлена у 14 пациенток в ОГ и 12 — в ГС. Нормализация инсулина по окончании лечения произошла у 6 пациенток ОГ и 2 из ГС (таблица 3).

Исходно у всех женщин была отмечена ЭД сосудов в виде нарушения способности к вазодилатации (таблица 4).

Проведенные исследования показали, что в результате длительного лечения рамиприлом + амлодипином: на 133,3% увеличились параметры ЭЗВД ($p < 0,05$),

на 31% — ЭНЗВД ($p < 0,05$). В результате лечения эналаприлом и амлодипином параметры ЭЗВД увеличились на 59,5% ($p < 0,05$), ЭНЗВД на 24,7% ($p < 0,05$) (таблица 4). Таким образом, установлено, что в ОГ имела место тенденция к восстановлению нарушенной вазодилатирующей функции эндотелия.

Обнаружено повышение продукции метаболитов NO на фоне терапии в ОГ на 29,5% ($p < 0,001$), в ГС на 13,6% ($p < 0,001$). Таким образом, в ОГ выявлено большее повышение продукции NO, что демонстрирует преимущества этой комбинации препаратов (таблица 5).

Все пациентки оценили переносимость препаратов рамиприл и амлодипин, как хорошую.

Обсуждение

В последнее время значительно вырос интерес исследователей к проблеме сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин в постменопаузальном периоде. Убедительно доказано, что с наступлением менопаузы увеличивается частота развития ССЗ, из которых самым распространенным является АГ [19].

У женщин в постменопаузе особое значение приобретает развитие абдоминального ожирения (АО), нарушение углеводного и липидного обменов, развивается симптомокомплекс, получивший название МС. В 2007г Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) совокупность этих метаболических факторов впервые была включена в стратификацию факторов ССР, а пациенты с данными нарушениями отнесены к группе высокого и очень высокого риска [Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007]. К АГП, применяемым для лечения АГ при МС, предъявляются особые требования [9,13,17-19]. Они не только должны оказывать пролонгированное действие в течение суток,

Таблица 3

Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с АГ и постменопаузальным синдромом на фоне лечения (М±m)

показатель	ОГ (n=40)		ГС (n=38)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	1	2	3	4
Общий холестерин, моль/л	6,1±2,1	5,6±0,3	5,9±1,8	5,7±0,7
ТГ, ммоль/л	2,4±0,3	2,2±0,6	2,3±0,6	2,2±0,4
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,1	1,0±0,9	1,0±0,3	1,0±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,6±1,4	4,2±1,2	4,8±0,7	4,6±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,6	5,1±0,2	5,6±0,4	5,3±0,2
Инсулин, мкМЕ/мл	17,4±1,9	12,9±2,0	16,8±0,6	13,3±1,4
С-пептид, нмоль/л	0,98±0,1	0,81±0,1	0,92±0,2	0,84±0,1

Таблица 4

Динамика прироста вазодилатации ПА у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии ($M \pm m$)

	ГК	ОГ (n=40)		ГС (n=38)	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
		1	2	3	4
Исх диаметр ПА, мм	3,96 $\pm$ 0,88	4,37 $\pm$ 0,38	4,23 $\pm$ 0,62	4,23 $\pm$ 0,45	4,2 $\pm$ 0,05
ЭЗВД, %	11,81 $\pm$ 1,4	4,2 $\pm$ 0,6	9,8 $\pm$ 0,8*	4,7 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,4*
ЭНЗВД, %	16,24 $\pm$ 0,99	11,9 $\pm$ 1,0	15,6 $\pm$ 0,9*	11,06 $\pm$ 1,07	13,8 $\pm$ 0,63*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении в гр. до и после лечения.

способствуя улучшению суточного профиля АД и регрессу поражения органов-мишеней (ПОМ), но и иметь метаболическую нейтральность или еще лучше положительный эффект.

Общепризнано, что монотерапия позволяет достичь целевых уровней АД только у 50% пациентов, и ее можно назначать пациентам с низким уровнем ССР. Современная стратегия лечения больных АГ заключается в применении комбинированной терапии. Использование эффективных комбинаций АГП с различными механизмами действия позволяет добиться целевых уровней АД у большинства пациентов, а за счет возможности снижения доз каждого из компонентов удается избежать развития побочных эффектов. Эффективность АГТ определяется не только способностью препарата обеспечить адекватный контроль АД, но и позитивными сосудистыми эффектами, позволяющими влиять на патогенетические звенья АГ и обеспечивающими коррекцию сопутствующих ФР, а также органопroteкцию [6, 10, 11, 15].

Эффективность комбинации ИАПФ и АК продемонстрирована во многих исследованиях: HAMLET (Hungarian multicenter study), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), CAFE (Conduit Artery Function Evaluation study) [5, 14].

В настоящем исследовании значимое снижение САД и ДАД на фоне терапии комбинацией ИАПФ и АК было достигнуто у пациенток обеих гр. Однако степень снижения САД и ДАД была более выраженной у женщин из ОГ: САД снизилось на 9,6%, ДАД на 11,5% ($p < 0,05$). В ОГ был достигнут целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. у 100% пациенток, в ГС целевой уровень АД был достигнут у 77,5%.

В настоящее время позитивное влияние ИАПФ на вазодилатирующую функцию эндотелия подтверждают данные многочисленных исследований [7, 8, 14]. Доказано, что длительное применение ИАПФ улуч-

шает эндотелиальную функцию [5, 13]; использование этой гр. препаратов вызывает не только подавление избыточных вазоконстрикторных реакций, но и способствует постепенной реставрации ремоделированных сосудов [7, 12, 21]. Препараты этого класса обладают преимуществом перед другими АГП по влиянию на вазодилатирующую функцию эндотелия, что обусловлено блокированием образования ангиотензина II и предупреждением разрушения брадикинина. Воздействие брадикинина на брадикининовые рецепторы сосудистого эндотелия способствует высвобождению эндотелий-зависимого релаксирующего фактора – NO [11].

Регресс ремоделирования сосудистой стенки при лечении амлодипином может быть связан с инактивацией потенциал-зависимых кальциевых каналов ГМК артерий, что вызывает их выраженную дилатацию и способствует снижению общего периферического сопротивления. Помимо этого, препарат уменьшает пролиферацию ГМК сосудистой стенки и снижает содержание в ней коллагена. За счет коррекции ЭД восстанавливается продукция NO [6, 11, 16].

Настоящее исследование показало, что применение комбинации ИАПФ + амлодипин уже через 6 мес. значительно улучшает функцию эндотелия. В результате лечения на 20,8% увеличились параметры ЭЗВД ($p < 0,05$) и на 3,4% – ЭНЗВД ($p < 0,05$) в ОГ по сравнению с ГС. Выявлено увеличение продукции метаболитов NO на фоне терапии в ОГ на 15,9% ($p < 0,001$) больше, чем в ГС. Таким образом, комбинация рамиприл + амлодипин способствовала более существенному восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия.

Полученные данные также подтверждают, что ИАПФ и АК являются приоритетными препаратами у пациентов с МС, т. к. не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмены. При назначении ИАПФ и АК снижается риск развития

Таблица 5

Динамика уровня метаболитов NO на фоне лечения у женщин с АГ в постменопаузальном периоде на фоне терапии ($M \pm m$)

	ГК	ОГ (n=40)		ГС (n=38)	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
		1	2	3	4
метаболиты NO, мкмоль/л	97,4 $\pm$ 2,1	62,1 $\pm$ 0,9	88,2 $\pm$ 1,2*	64,3 $\pm$ 1,2	74,4 $\pm$ 1,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении в гр. до и после лечения.

СД-2, что было показано в исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), ASCOT. Нормализация содержания инсулина по окончании лечения произошла у 6 больных из ОГ и у 2 — из ГС, что связано с положительным влиянием ИАПФ на углеводный обмен. В проведенном исследовании статистически значимые снижения уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ отсутствовали.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что комбинация рамиприл (Амприлан®, КРКА, Словения) + амлодипин

(Тенокс®, КРКА, Словения) имела более высокую антигипертензивную активность — у всех пациентов был достигнут целевой уровень АД. Определение ЭЗВД и метаболитов NO в ходе терапии продемонстрировало выраженное позитивное воздействие данной комбинации на вазодилатирующую функцию эндотелия. Результаты работы свидетельствуют о положительном метаболическом эффекте. При лечении данной комбинацией не было отмечено побочных действий препаратов, исследование закончили все пациентки данной группы. Полученные результаты позволяют рекомендовать рамиприл + амлодипин для лечения женщин с АГ и МС в постменопаузе.

Литература

1. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
2. Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М. Обзоры клинической кардиологии 2007; 11: 35-9.
3. Затеишкова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-80.
4. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М.: Медицина 1998.
5. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики. Трудный пациент. Архив 2006; 4 (http://www.t-pacient.ru/archive/n4-2006/n4-2006_103.html).
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М: Универсум Паблишинг 2005.
7. Ковалева И.Б., Мясоедова С.Е., Богатова И.К. Функция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 4-8.
8. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при ССЗ. Кардиоваск тер профилактика 2004; 3: 83-5.
9. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Тер архив 1999; 10: 61-5.
10. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. и др. Изучение эффективности комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология 2009; 5: 40-6.
11. Кобалава Ж.Д. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9: 35-9.
12. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ у больных с АГ и МС. Кардиология 2004; 4: 14-7.
13. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Саюмакова С.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе и ее лечение эналаприлом. Консилиум медикум 2006; 5: 38-41.
14. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата; <http://medinfo.ru/article/16/11882>
15. Ткачева О.Н., Шумбутова А.Ю., Рунихина Н.К. Метаболические эффекты антигипертензивной терапии. Кардиология 2007; 6: 58-62.
16. Максимов М.Л., Стародубцев А.К. Эффективность блокаторов кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 2: 132-6.
17. Медведева И.В., Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестными нарушениями углеводного обмена. Тер архив 2003; 10: 21-4.
18. Мамедов М.Н., Косматова О.В., Чудакова И.В. Выбор гипотензивной терапии при метаболическом синдроме: действие эналаприла на липидный и углеводный обмен. Сердце 3: 129-33.
19. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Сердце 2004; 3(6): 284-8.
20. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М: Реальное время 1999; 286 с.
21. Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Клиническая и экспериментальная кардиология. Под ред. Шляхто. Санкт-Петербург 2005; 26-45.

Поступила 24/12-2009

Влияние терапии алпразоломом на качество жизни и синдром вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Е.В. Акатова*, Е.Д. Суханова, О.П. Николин, А.И. Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Alprazolam therapy effects on quality of life and vegetative dysfunction syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse

E.V. Akatova*, E.D. Sukhanova, O.P. Nikolin, A.I. Martynov

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Оценить качество жизни (КЖ) и тяжесть синдрома вегетативной дистонии (СВД) у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК) и эффективность применения алпразолама на КЖ и СВД у этих пациентов.

Материал и методы. В простом слепом, плацебо-контролируемом исследовании — наблюдали 60 пациентов с идиопатическим ПМК. Среди них 33,3% — мужчин и 66,7% — женщин. Все пациенты были разделены на 2 рандомизированные группы: основную (ОГ) (алпразолам) и группу контроля (ГК) (плацебо). Средний возраст больных в ОГ составил $30,8 \pm 0,4$ года. ГК была сопоставима по возрасту (средний возраст $31,1 \pm 0,2$) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины. У всех пациентов с идиопатическим ПМК были исключены органические заболевания внутренних органов. Пациентам обеих групп проведено комплексное обследование до начала лечения и через 10 нед. после.

Результаты. Клинически значимая эффективность терапии (уменьшение в баллах тяжести СВД на $\geq 50\%$ от исходного уровня) отмечена у 80,0% больных (71,4% мужчин и 82,6% женщин) в ОГ и лишь у 33,3% (58,3% мужчин и 16,7% женщин) в ГК. Клинически значимая эффективность алпразолама по шкале DISS-работа выявлена у 30,0% больных (28,6% мужчин и 30,4% женщин), в социальной и в личной жизни — у 43,3% (57,1% мужчин и 39,1% женщин) и 56,7% лиц (42,8% мужчин и 60,9% женщин), соответственно. Эти показатели при терапии плацебо составили 43,3% (50% мужчин и 38,9% женщин), 30,0% (41,7% мужчин и 22,2% женщин) и 46,7% (58,3% мужчин и 38,9% женщин), соответственно.

Заключение. Терапия алпразоломом у больных с ПМК привела к достоверному повышению КЖ; отмечено клинически значимое улучшение при СВД.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, качество жизни, синдром вегетативной дистонии, вегетативные кризы.

Aim. To assess quality of life (QoL) and severity of vegetative dysfunction syndrome (VDS) in patients with idiopathic mitral valve prolapse (MVP); to evaluate the effects of alprazolam therapy on QoL and VDS.

Material and methods. This single-blind, placebo-controlled study included 60 patients with idiopathic MVP (33,3% men, 66,7% women). All patients were randomised into two groups: the main group (MG), receiving alprazolam, and the control group (CG), receiving placebo. Both groups were comparable by age (mean age $30,8 \pm 0,4$ and $31,1 \pm 0,2$ years, respectively) and gender structure. In all patients with idiopathic MVP, organic internal pathology was ruled out. Both groups underwent complex examination at baseline and 10 weeks after the therapy started.

Results. Clinically significant effectiveness of the treatment (VDS severity reduction (in points) by at least 50%, comparing to the baseline level) was observed among 80,0% of the patients receiving alprazolam (71,4% men, 82,6% women) and only in 33,3% (58,3% men, 16,7% women) of the controls. Alprazolam was clinically effective by the "DISS-work" scale in 30% (28,6% men, 30,4% women), by the "social life" scale — in 43,3% (57,1% men, 39,1% women), and by the "personal relationships" scale — in 56,7% (42,8% men, 60,9% women). In the placebo group, the respective percentages were 43,3% (50% men, 38,9% women), 30,0% (41,7% men, 22,2% women), and 46,7% (58,3% men, 38,9% women).

Conclusion. Alprazolam therapy demonstrated significant QoL improvement and VDS severity reduction in patients with MVP.

Key words: Mitral valve prolapse, quality of life, vegetative dysfunction syndrome, vegetative crises.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: akev@list.ru

Тел.: (495) 646-64-92

[Акатова Е.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Суханова Е.Д. — врач-кардиолог ГКБ № 40 г. Москвы, Николин О.П. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, Мартынов А.И. — профессор кафедры госпитальной терапии № 1].

Пролапс митрального клапана (ПМК) — наиболее распространенное и часто диагностируемое проявление дисплазии соединительной ткани (ДСТ). По разным данным ПМК выявляется у 18-38% населения [5]. Большинство отечественных и зарубежных авторов указывают на полиморфизм клинической картины у пациентов с ПМК. При этом ведущее место занимает синдром вегетативной дистонии (СВД), ярким проявлением которого являются вегетативные кризы [3]. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на боли в левой половине грудной клетки, отличающиеся большим разнообразием: колющие, ноющие, сжимающие, жгучие и давящие, локализующиеся обычно в зоне проекции верхушки сердца или за грудиной, продолжительностью от нескольких секунд до суток [1,2,9]. Частыми жалобами у лиц с ПМК являются сердцебиения, перебои в работе сердца и одышка. Такие больные испытывают чувство неудовлетворенности вдохом, потребность периодически делать глубокие вдохи, имеют одышку в покое или при незначительной физической нагрузке [6,8]. Больные с выраженной клинической симптоматикой, несомненно, нуждаются в систематической корригирующей терапии. Актуальность проблемы становится очевидной, учитывая распространенность ПМК среди молодых трудоспособных людей [7,11]. Тем не менее, общепринятого подхода к лечению пациентов с ПМК пока нет. Ряд исследователей высказывает мнение, что идиопатический ПМК можно рассматривать как вариант конституциональной психовегетативной патологии, который служит маркером врожденной системной соединительнотканной и психовегетативной недостаточности, проявляющейся в виде особой чувствительности к соматогенным и психогенным воздействиям [7-9]. В этом аспекте клинические проявления ПМК могут быть представлены как результат взаимодействия соматических и психопатологических симптомов, сопровождающегося формированием “общих” психосоматических синдромов [10]. Наличием целостных психосоматических феноменов, по-видимому, объясняется несоответствие между сохраняющимся полиморфизмом клинических проявлений ПМК и относительно благоприятной динамикой его соматической составляющей. В немногочисленных исследованиях на небольших контингентах больных ПМК делались попытки их медикаментозного и немедикаментозного лечения [11,12]. При этом, наибольший эффект отмечен

при назначении бензодиазепинов (алпразолама и клоназепама).

Помимо коррекции клинической картины СВД необходимо учитывать динамику показателей качества жизни (КЖ). Оценка КЖ пациентов с ПМК, как правило, предъявляющих много жалоб, но сохраняющих трудоспособность, представляется достаточно актуальной как в плане лучшего понимания сущности этой патологии, так и для выработки подходов к ее коррекции.

Многие исследователи считают, что именно улучшение КЖ, наряду с ограничением прогрессирования болезни и повышением функциональных возможностей больного, становится основной целью терапевтической стратегии [3,10,12]. Показатели КЖ могут использоваться как для оценки тяжести заболевания, его динамики, так и эффективности различных методов лечения и реабилитации.

В большинстве случаев, параллельно исчезновению симптомов болезни и повышению функциональных возможностей организма повышается КЖ.

Целью настоящего исследования явилась оценка КЖ и тяжести СВД у больных идиопатическим ПМК и определение эффективности применения алпразолама в улучшении КЖ и уменьшении выраженности СВД у этих больных.

Материал и методы

В ходе простого слепого, плацебо-контролируемого исследования наблюдали 60 пациентов с идиопатическим ПМК. Среди них 33,3% мужчин и 66,7% женщин. Наблюдаемые лица были разделены на две рандомизированные группы — основную (ОГ) (алпразолам) и плацебо-контроля (ГК). Средний возраст больных в ОГ составил $30,8 \pm 0,4$ лет. ГК была сопоставима по возрасту (средний возраст $31,1 \pm 0,2$ лет) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины (таблица 1).

Все пациенты с идиопатическим ПМК, вошедшие в исследование, не имели органических заболеваний: ишемической болезни сердца, некоронарогенных заболеваний сердца (миокардиты, миокардиодистрофии, кардиомиопатии), заболеваний щитовидной железы, мочевого пузыря. Для исключения указанных патологий было проведено тщательное клинко-инструментальное обследование: эхокардиография, Холтеровское мониторирование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, мочевого пузыря. Пациентам обеих групп проведено комплексное обследование в начале исследования и через 10 нед. наблюдения.

Исследование проводилось в ГКБ N40 (главный врач — д.м.н., профессор А.Я. Самохин), являющейся клиничес-

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по полу и возрасту

Обследованные группы	Мужчины		Женщины	
	n	Средний возраст $M \pm m$	n	Средний возраст $M \pm m$
ОГ	10	30.5 ± 1.2	20	31.3 ± 0.9
ГК	10	31.2 ± 1.1	20	30.9 ± 1.1

Примечание: n — количество пациентов.

кой базой кафедры госпитальной терапии N1 лечебного факультета МГМСУ.

Симптомы СВД диагностировали на основании критериев, предложенных А.М.Вейном:

- вегетативные кризы;
- устанавливали наличие и характер болей в грудной клетке, их частота, условия возникновения, длительность и локализация болевых ощущений;
- нарушения вегетативной регуляции ритма сердца выявляли по жалобам пациента на сердцебиения и ощущение перебоев, при отсутствии органической патологии, подтвержденной ЭхоКГ, УЗИ щитовидной железы;
- гипервентиляционный синдром определяли на основании анкеты “Гипервентиляционный синдром” при отсутствии органического заболевания легких;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) констатировали при наличии жалоб на боли в животе, тошноту, рвоту, ощущение “кома в горле”, дисфагию, расстройства стула (поносы, запоры) при отсутствии органической патологии;
- нарушения терморегуляции отмечали при наличии гипертермии, гипотермии, ознобopodobного гиперкинеза и синдрома “ознобления” (постоянного ощущения холода), при отсутствии указания на инфекционные заболевания, отмечалась хорошая переносимость повышенной температуры тела и выраженная ее неустойчивость;
- расстройства потоотделения устанавливали по наличию нефизиологического локального или генерализованного гипергидроза как по жалобам, так и по данным объективного осмотра [3];
- нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря определяли по анамнезу при отсутствии органической патологии мочевыводящих путей: гиперрефлекторный мочевой пузырь – мочеиспускание > 7 раз в сут. при адекватном питьевом режиме или гипорефлекторный – мочеиспускание 1-2 раза в сут. [4].

Для определения степени тяжести СВД вышеуказанным клиническим симптомам было присвоено определенное количество баллов: вегетативным кризам – 3 балла; болям в левой половине грудной клетки, гипервентиляционному синдрому и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря – по 2 балла; нарушениями регуляции ритма сердца, терморегуляции и потоотделения по 1 баллу. Нарушения со стороны ЖКТ оценивали следующим образом: при наличии 3 симптомов присваивали 1 балл, 4-7 симптомов – 2 балла. Легкую степень тяжести СВД констатировали, если сумма всех признаков не превышала 4 балла, среднюю – при сумме в 5-9 баллов, тяжелую – при сумме баллов > 9.

Эффективность фармакотерапии у каждого пациента оценивали как клинически значимую при уменьшении степени тяжести (в баллах) анализируемых параметров на $\geq 50\%$ от исходного уровня.

“Общее клиническое впечатление” (Clinical Global Impression) КЖ определяли на основании самооценки обследуемых по шкалам VAS (Visual Analog Scale – Визуальная аналоговая шкала) и DISS (Disability Scale – Шкала недееспособности), а по шкале “Общее клиническое впечатление” оценивали индекс эффективности терапии [3].

При самооценке больных при помощи VAS использовалась шкала “самочувствие”, представляющая собой линию длиной 100 мм без обозначенных чисел или точек. Больной отмечал точкой на шкале свое представление о

самочувствии в начале и в конце лечения, причем, 2-й раз – не имея перед глазами результатов 1-й самооценки. Клинически значимым улучшением считалось увеличение показателя на $\geq 50\%$.

Шкала DISS охватывала 3 отдельных подраздела – работу, социальную (общественную) и семейную (личную) жизнь. DISS – это VAS с 10-балльной системой оценки. Ноль означает “нет нарушений”, 1-3 балла – “минимальные нарушения”, 4-6 балла – “умеренные”, 7-9 баллов – “тяжелые нарушения” и 10 баллов – “несостоятельность”. Клинически значимым улучшением считалось уменьшение баллов на $\geq 50\%$.

ГК для оценки КЖ составили 23 человека, 12 мужчин и 11 женщин, средний возраст 25 лет, без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

По шкале “Общее клиническое впечатление” определяли общетерапевтический индекс эффективности лечения. Индекс эффективности оценивали на основании выраженности клинического (А) и побочного (В) действия препарата – $4A+B$. При этом выделяли:

- значительный индекс эффективности – полная или почти полная редукция симптоматики;
- средний – частичная редукция симптомов;
- минимальный – незначительное улучшение;
- без изменений или ухудшение.

Общетерапевтический индекс эффективности определяли путем оценки клинически значимой эффективности лечения СВД и динамики КЖ.

Применяемый препарат алпрозолам – производное триазолобензодиазепа, представляет собой транквилизатор с уникальным спектром психотропной активности и мощным анксиолитическим эффектом. Препарат назначали в дозе 0,5 и 1,0 мг по следующей схеме: больные в течение первой нед. получали от 1,5 до 4,5 мг алпрозолама 2 раза в сут. перед едой в зависимости от выраженности клинической картины. У лиц с отсутствием к концу первой нед. терапии положительной динамики при лечении стартовой дозой алпрозолама, суточная доза повышалась на 0,5 мг в нед. до достижения терапевтического эффекта; при этом доза алпрозолама не превышала 4,5 мг/сут. В случае возникновения побочных эффектов доза препарата могла оставаться на прежнем уровне или снижаться до уровня с удовлетворительной переносимостью. По окончании 6 нед. терапии суточная доза алпрозолама постепенно снижалась (не более 0,5 мг за 3 сут.), а по окончании 10 нед. препарат отменяли. Средняя суточная доза алпрозолама составила $2,1 \pm 0,2$ мг.

При назначении препарата только у 8,3% больных были отмечены побочные явления в виде утренней сонливости. Однако это не привело к прекращению лечения.

Плацебо – это таблетки аналогичного внешнего вида, которые назначались по аналогичной схеме.

Результаты и обсуждение

У больных ПМК после фармакотерапии отмечено достоверное уменьшение всех анализируемых клинических признаков СВД, при этом на фоне терапии алпрозоламом более значительно по сравнению с плацебо сократилась частота вегетативных кризов, гипервентиляционного синдрома, расстройств ЖКТ и нарушений терморегуляции. Расстройства потоотделения, психогенная дизурия, нарушения вегетативной регуляции ритма сердца

Таблица 2

Динамика частоты симптомов СВД у пациентов с ПМК на фоне фармакотерапии (%)

Симптомы	До лечения (n=60)	После лечения	
		ОГ (n=30)	ГК (n=30)
1. Вегетативные кризы	80,0	23,3#	26,7#
2. Боль в левой половине грудной клетки	96,7	33,3#	46,7#
характер:	ноющие	26,7#	30,0**
	колющие	16,7#	26,7#
	дискомфорт	6,7#	20,0**
связь:	с эмоциями	20,0#	10,0#
	с изменением положения тела	6,7#	10,0**
	беспричинные	16,7#	43,3*
3. Нарушения вегетативной регуляции ритма сердца	91,7	50,0#	60,0**
4. Гипервентиляционный синдром	70,0	20,0#	60,0
5. Расстройства ЖКТ	63,3	23,3#	26,7**
6. Психогенная дизурия	21,7	10,0	3,3
7. Нарушения терморегуляции	63,3	16,7#	26,7#
8. Расстройства потоотделения	66,7	23,3#	43,3#

Примечание: различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, # – $p < 0,001$.

уменьшились практически в одинаковой степени в обеих группах (таблица 2).

Частота кардиалгий, представленных ноющими, колющими болями и ощущением дискомфорта в левой половине грудной клетки, у больных после фармакотерапии достоверно уменьшилась, особенно кардиалгий, связанных с ощущением дискомфорта и беспричинных, а в группе плацебо – колющие боли.

После терапии отмечено достоверное уменьшение тяжести СВД. СВД отсутствовал или был легкой степени у 79,3% лиц в ОГ и у 42,3% в ГК. Установлено, что терапия алпразоламом была максимально успешной у больных с более тяжелой клинической картиной, в то время как при терапии плацебо выявлена обратная закономерность.

Клинически значимая эффективность терапии (уменьшение в баллах тяжести СВД на $\geq 50\%$ от исходного уровня) отмечена у 80,0% больных ОГ (71,4% мужчин и 82,6% женщин) на фоне приема алпразолама и лишь у 33,3% (58,3% мужчин и 16,7% женщин) в ГК.

При анализе результатов самооценки в ОГ методом визуальных аналогий по шкале VAS установлено, что по сравнению с ГК самочувствие у них было достоверно хуже – $52,3 \pm 3,2$ и $80,0 \pm 6,6$ мм соответственно ($p < 0,01$). После фармакотерапии самочувствие улучшилось как на фоне алпразолама – $68,4 \pm 2,4$ мм и $\Delta\% +61,5 \pm 13,5$ ($p < 0,05$), так и на фоне плацебо – $68,3 \pm 3,4$ мм и $\Delta\% +32,9 \pm 11,5$ ($p < 0,01$). Клинически значимая эффективность отмечена у 33,3% пациентов

(28,6% мужчин и 34,8% женщин) в ОГ и у 30,0% (50,0% мужчин и 16,7% женщин) – в ГК (таблица 3).

У пациентов с ПМК до лечения среднее количество баллов по шкалам DISS было достоверно больше и, следовательно, КЖ – хуже по сравнению с ГК (таблица 4). После терапии алпразоламом отмечено достоверное улучшение во всех трех областях ежедневной деятельности.

Клинически значимая эффективность алпразолама по шкале DISS-работа выявлена у 30,0% больных (28,6% мужчин и 30,4% женщин), в социальной и в личной жизни у 43,3% (57,1% мужчин и 39,1% женщин) и 56,7% лиц (42,8% мужчин и 60,9% женщин), соответственно. Эти показатели в ГК составили 43,3% (50% мужчин и 38,9% женщин), 30,0% (41,7% мужчин и 22,2% женщин) и 46,7% (58,3% мужчин и 38,9% женщин), соответственно.

Оценка терапевтического индекса эффективности по шкале “Общее клиническое впечатление” показала, что полная или почти полная редукция выявленных нарушений (значительный индекс эффективности) и частичная (средний индекс эффективности) в ОГ отмечены существенно чаще, чем в ГК. В то же время незначительное улучшение (минимальный индекс эффективности) обнаружено более чем в 3 раза чаще в ГК.

В настоящем исследовании установлено, что КЖ у пациентов с идиопатическим ПМК было достоверно хуже по всем параметрам по сравнению со здоровыми людьми. Это подчеркивает важность

Таблица 3

Динамика показателей шкалы VAS у больных ПМК на фоне фармакотерапии (баллы, $M \pm m$)

Шкалы	ГК	ОГ			Δ%	
	(n=23)	До лечения (n=60)	После лечения		Алпразолам (n=30)	Плацебо (n=30)
			Алпразолам (n=30)	Плацебо (n=30)		
Общее само- чувствие	80,0±6,6	52,3±3,2	68,4±2,4 #	68,3±3,4#	+61,5±13,5#	+32,9±11,5#

Примечание: различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: # – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика показателей шкалы DISS у больных ПМК на фоне фармакотерапии (баллы, $M \pm m$)

Шкалы	ГК (n=23)	ОГ До лечения (n=60)	После лечения	
			Алпразолам (n=30)	Плацебо (n=30)
Работа	1,9±0,4	3,8±0,4 [^]	2,7±0,3	2,2±0,4
Социальная жизнь	1,1±0,6	3,7±0,5 [^]	2,4±0,4 [#]	2,5±0,5 [#]
Личная жизнь	0,7±0,2	3,8±0,5 [^]	1,9±0,3 [#]	2,3±0,5 [#]

Примечание: [^] – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с ГК; [#] – $p < 0,001$ – различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения.

проблемы оценки КЖ пациентов с идиопатическим ПМК – молодых, и хотя, как правило, предъявляющих много жалоб, но сохраняющих трудоспособность лиц.

После лечения у больных ПМК достоверно повысилось КЖ по шкалам самочувствие, работа, социальная и личная жизнь. Клинически значимая эффективность терапии по шкале самочувствие отмечена у 20,9% пациентов (чаще у женщин), по шкалам работа и социальная жизнь – у 55,8% и по шкале личная жизнь – у 44,2%, причем в социальной и личной жизни – чаще у мужчин. Приведенные результаты указывают на необходимость использования различных параметров КЖ для полной оценки результатов проводимой терапии.

Заключение

У больных ПМК после лечения алпразоламом достоверное уменьшение тяжести клинической симптоматики СВД отмечено в большей степени, чем при терапии плацебо. Клинически значимое уменьшение тяжести СВД наблюдалось у большинства пациентов (80%). КЖ у больных ПМК было достоверно хуже, чем у здоровых людей. Лечение алпразоламом (в большей степени) и терапия плацебо привели к достоверному повышению КЖ по шкалам самочувствие, работа, социальная и личная жизнь. Полная и частич-

ная редукция выявленных нарушений после терапии алпразоламом отмечена у большинства больных, и менее чем у трети лиц, при приеме плацебо.

Полученные результаты совпадают с мнением других исследователей [10], которые отмечают, что лечение алпразоламом дало реальную возможность улучшить КЖ у больных ПМК. Эти показатели позволяют подтвердить целесообразность использования различных параметров КЖ для полной оценки результатов терапии у лиц с малосимптомными или без явных функциональных ограничений заболеваниями, при которых имеется видимое благополучие больных, а лечение проводится амбулаторно.

На фоне лечения алпразоламом выявлено достоверное уменьшение частоты симптомов СВД и сосудистых нарушений, улучшение КЖ у больных ПМК. У пациентов, лечившихся алпразоламом, значимо сократилась частота вегетативных кризов, гипервентиляционного синдрома, расстройств ЖКТ и нарушений терморегуляции, идиопатических пастозности/отечков, мигрени, головной боли напряжения и липотимий. Расстройства потоотделения и психогенная дизурия, нарушения вегетативной регуляции ритма сердца, утренней головной боль, синкопы и головокружения уменьшились практически одинаково в группах алпразолам и плацебо [7].

Литература

1. Аббакумов С. А., Веденяпина О. На грани нормы и патологии. Врач 1998; 3: 29-32.
2. Беркоу Р. Проплапс митрального клапана и атипичные боли в груди. Руководство по медицине. Диагностика и терапия 1997; 1: 244 с.
3. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Недоступ А. В. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 2001; 35(2): 55-8.
4. Джавад-Заде М. Д. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Москва 1989; 146 с.
5. Земцовский Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца. Санкт-Петербург: ТОО "Политекс-Норд-Вест" 1998; 96 с.
6. Маколкин В. И. Возможно ли использование термина "функциональные болезни сердца"? Тер архив 2001; 8: 5-7.
7. Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д. и др. Проплапс митрального клапана. Ч 1. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология 1998; 36(1): 72-80.
8. Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д., Ильина С. В. Физическая нагрузка при диагностике и лечении пролапса митрального клапана. РМЖ 1998; 2: 49-51.
9. Cheng TO. Mitral valve prolapse and hypomagnesemia: how are they casually related? Am J Cardiol 2001; 80(7): 976-9.
10. Sgarrella A, Puljevic D, Buljevic B, Milicic D. Current management of patients with ventricular tachycardia. Lijec Vjesn 2001; 23(7): 191-200.
11. Смудевич А. Б. Психосоматические расстройства (клинические аспекты). Соц клин психиат 1999; 7: 5-18.
12. Шмуклер А. Б. Проблемы использования "качества жизни" в психиатрии. Соц клин психиат 1998; 6(1): 100-4.

Поступила 18/09-2008

Тревожные расстройства и качество жизни у больных с искусственным водителем ритма сердца

Б.Г. Искендеров*, Е.В. Петрова, Д.Б. Максимов, О.А. Каменева

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Anxiety disorders and quality of life in patients with an implanted pacemaker

B.G. Iskenderov*, E.V. Petrova, D.B. Maksimov, O.A. Kameneva

Penza Institute of Medical Continuous Education, Penza, Russia

Цель. Изучить клинико-психопатологические особенности тревожных расстройств (ТР) и качество жизни (КЖ) у больных с искусственным водителем ритма (ИВР).

Материал и методы. У 75 больных до и после имплантации ИВР проводили психологическое тестирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для оценки КЖ использовали краткую версию общей анкеты о состоянии здоровья MOS – SF-36.

Результаты. У 70,7% больных с ИВР отмечены различные формы ТР; частота и выраженность ТР коррелируют с режимом и давностью электрокардиостимуляции (ЭКС), возрастом, тяжестью соматического состояния и наличием осложнений ЭКС. Наиболее высокие суммарные показатели КЖ имели больные с частотно-адаптивными режимами ЭКС, невыраженной хронической сердечной недостаточностью и в возрасте < 50 лет.

Заключение. У больных с ИВР существует необходимость психологической реабилитации.

Ключевые слова: тревожные расстройства, искусственный водитель ритма, качество жизни, электрокардиостимуляция.

Aim. To study clinical and psycho-pathological features of anxiety disorders (AD), as well as quality of life (QoL) in the patients with implanted pacemakers (PM).

Material and methods. In total, 75 patients underwent psychological testing with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) before and after the PM implantation. QoL was assessed with a short-form health survey instrument MOS-SF-36.

Results. In 70,7% of PM patients, various AD forms were observed. Their prevalence and severity correlated with the duration and regimen of electrocardiostimulation (ECS), age, somatic pathology, and ECS complications. The highest summary QoL scores were registered in the patients with heart rate-adapting ECS, no manifested chronic heart failure, and those aged under 50 years.

Conclusion. PM patients require additional psychological rehabilitation measures.

Key words: Anxiety disorders, pacemaker, quality of life, electrocardiostimulation.

Тревога (Тр) – чувство беспокойства, нервозности, взвинченности, предчувствие беды, внутреннее напряжение без видимых причин [1]. Согласно эпидемиологическим, многоцентровым исследованиям, проведенным в России в общемедицинской сети здравоохранения выраженные психоэмоциональные (ПЭ) расстройства в виде Тр и депрессии (Д) присутствуют почти у каждого третьего больного [1-3]. Доказано, что психопатологические рас-

стройства являются независимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, а также увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности [4]. Значимость Тр в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф и смерти повышается при наличии аритмий [1]. Поведенческие механизмы также влияют на клиническое течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Известно,

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: giuv@sura.ru

Факс: (8412) 46-45-44

[Искендеров Б.Г. (*контактное лицо) – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Петрова Е.В. – ассистент кафедры психотерапии и наркологии, Максимов Д.Б. – аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Каменева О.А. – ассистент этой кафедры].

что у больных с тревожно-депрессивной симптоматикой значительно снижена приверженность лечению и соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни (ОЖ) [4].

В последние годы благодаря увеличению арсенала физиологических электрокардиостимуляторов и расширению сети оказания квалифицированной медицинской помощи больным с нарушениями ритма сердца (НРС) наблюдается существенное увеличение числа носителей искусственных водителей ритма (ИВР) во всем мире [5]. Комплексная оценка эффективности постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС) охватывает вопросы физической, психологической, эмоциональной и социальной жизнедеятельности пациента [6]. Однако в большинстве случаев проводится клиническая оценка эффективности ЭКС, что сводится к изучению адекватности коррекции НРС и недостаточности кровообращения [7,8], которые являются не единственными детерминантами качества жизни (КЖ).

Необходимо отметить, что имплантация ИВР воспринимается больными как причина беспокойства и волнений, накопления тревожных ожиданий, связанных с ухудшением здоровья, жизненного уровня и результатов в профессиональной деятельности. Одним из важных аспектов реабилитации больных с ИВР служит оценка состояния психического здоровья, которое определяется не только исходным соматическим и психоэмоциональным статусом больных, но и изменением ОЖ после имплантации ИВР.

Целью работы явилось изучение клинико-психопатологических особенностей тревожных расстройств (ТР) и КЖ у больных с ИВР.

Материал и методы

Обследованы 75 больных, 41 женщина и 34 мужчины, после первичной имплантации ИВР. Возраст больных – 27-75 лет (средний возраст $57,2 \pm 3,4$). У 43 (57,3%) больных была атриовентрикулярная (АВ) блокада II-III степеней (ст.), у 17 (22,7%) – брадикардическая форма синдрома слабости синусового узла (СССУ), у 8 (10,7%) – синдром бради-тахикардии и у 7 (9,3%) – пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (НЖТ), требующие выполнения операции радиочастотной абляции АВ соединения и имплантации ИВР. У 34,7% больных ИВР функционировал в режиме VVI-стимуляции (R-запрещаемая ЭКС желудочков), у 22,7% – VOO-стимуляции (асинхронная ЭКС желудочков), у 36,0% – AAI-стимуляции (P-запрещаемая ЭКС предсердий) и у 6,6% больных – DDD-стимуляции (двухкамерная предсердно-желудочковая ЭКС). В 10,7% случаев использовались частотно-адаптивные ИВР: AAIR, VVIR и DDDR.

Характерологические особенности личности изучали с помощью Миннесотского мультифакторного личностного опросника (ММПИ) в модификации Л.Н.Собчика: СМИЛ – стандартизированный многофакторный метод исследования личности. Для скринингового обследования и оценки выраженности ТР использовали госпиталь-

ную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Показатель ≤ 7 баллов считали нормой, 8-10 баллов – субклинический уровень Тр, ≥ 11 баллов – клинически выраженной Тр. В результате, из 75 больных у 53 (70,7%) выявлялась субклиническая Тр ($n=30$) и клинически выраженная Тр ($n=23$).

Для изучения параметров КЖ пользовались краткой версией общей анкеты о состоянии здоровья MOS – SF-36 (Medical outcomes Study Short-Form) [9]. Анкета, которую пациенты заполняли самостоятельно, состояла из 36 вопросов и включала 8 шкал. Оценивали аспекты состояния здоровья и КЖ, характеризующие физическое здоровье и психосоциальное функционирование.

В комплекс клинико-инструментальных исследований включали доплер-эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), холтеровское мониторирование электрокардиограмм, велоэргометрию, функциональные тесты для контроля работы ИВР, а также при необходимости перепрограммировали параметры электрических импульсов.

При оценке клинико-психопатологических особенностей ТР и КЖ учитывали следующие факторы:

- характер НРС и их клинические проявления;
- сроки и режимы ЭКС;
- выраженность симптоматики хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- неэффективность ЭКС, в т.ч., требующая повторной операции.

Выполнена статистическая обработка результатов исследования. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при необходимости – критерия Манна-Уитни с использованием “Excel 2000” и “Statistica 5,0”. Результаты были представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно международной классификации МКБ-10, в группе больных с ТР у 5 (6,7%) диагностировали выраженную стрессовую реакцию и нарушения адаптации, у 25 больных (33,4%) – фобические расстройства, у 4 (5,3%) – паническое расстройство, у 12 (16,0%) – генерализованное ТР и у 7 (9,3%) – смешанные тревожно-депрессивные расстройства (ТДР). Выраженность Д составила 8-11 баллов ($9,1 \pm 0,5$) по шкале HADS. Необходимо отметить, что частота ТР до и после ЭКС существенно не отличалась: 73,3% и 70,7% соответственно.

Изучение влияния режимов ЭКС на уровень Тр показало, что у больных с АВ блокадами и брадикардической формой СССУ при разных режимах ЭКС уровень Тр статистически значимо не отличается (таблица 1). Однако у больных с синдромом бради-тахикардии и частыми пароксизмами НЖТ, подвергшихся операции абляции АВ соединения с имплантацией ИВР (режимы VOO и VVIR), уровень Тр оказался достоверно ниже, чем при сохранении АВ проводимости и пароксизмов НЖТ, т. е. в режимах AAI и VVI. Этому способствуют исчезновение синкопальных

Таблица 1

Сравнение выраженности Тр при различных режимах ЭКС и в зависимости от характера НРС ($M \pm m$)

Нарушения ритма и проводимости сердца	Режимы ЭКС					
	VOO	VVI	VVIR	AAI	AAIR	DDDR
	Уровень Тр, баллы					
АВ блокада II-III степени	9,0 $\pm$ 0,3	9,5 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,3	—	—	8,9 $\pm$ 0,3
СССУ, брадикардическая форма	—	9,4 $\pm$ 0,4	—	8,9 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,4	8,7 $\pm$ 0,3
Синдром бради-тахикардии	9,2 $\pm$ 0,3	11,5 $\pm$ 0,4	9,5 $\pm$ 0,3	10,8 $\pm$ 0,4	—	—
Пароксизмальная НЖТ	8,8 $\pm$ 0,3	11,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,3	—	—	—

приступов и/или эффективная антиаритмическая терапия на фоне ЭКС.

Изучение частоты ТР и их выраженности с учетом возраста, режима и давности ЭКС показало (таблица 2), что клинически выраженная Тр преобладает у больных в возрасте 60-69 лет (43,48%), с режимом VVI стимуляции (39,13%), а также в периоды ЭКС, соответствующие первому году (30,43%) и 9-му году наблюдения (34,78%). Период с 3-го по 9-й год ЭКС характеризуется стабильно низкой Тр у больных с ИВР.

Изучение влияния нарушений ритма и проводимости, а также их клинических проявлений на уровень Тр после ЭКС показало, что в группах больных с режимами AAI и AAIR отмечаются наименьшие исходные уровни Тр: 9,3 $\pm$ 0,3 и 9,6 $\pm$ 0,3 соответственно (таблица 3). Это можно объяснить исходным благоприятным ПЭ статусом больных, обусловленным, в первую очередь, достаточно высокой частотой собственного ритма сердца и менее выраженной клинической симптоматикой аритмий и блокад. Более высокий исходный уровень Тр отмечен у больных, которым проводилась VOO стимуляция (12,5 $\pm$ 0,5). Вероятно, это связано

с тем, что данную группу составляли больные с АВ блокадой II-III ст., осложненной застойной СН и синкопальными приступами.

Выявлена закономерная динамика ТР в зависимости от сроков (давности) ЭКС (таблица 3). Необходимо отметить, что в 1-й год после имплантации ИВР, независимо от режима ЭКС, наблюдается снижение уровня Тр (1-й период). Особенно выраженная динамика отмечается у больных с ИВР исходно более высоким уровнем Тр. При DDDR стимуляции снижение уровня Тр составило в среднем 14,4% ($p < 0,05$), VOO-стимуляции — 16,0% ($p < 0,05$), VVIR-стимуляции — 14,3% ($p < 0,05$) и VVI-стимуляции — 14,9% ($p < 0,05$).

Однако индивидуальная оценка ТР до и после ЭКС показала наличие неоднозначной динамики в течение первого года ЭКС. У 35 больных (66,0%) уровень Тр снизился — I группа (гр), что характерно для больных, имеющих до начала ЭКС неоднократные синкопальные приступы и частые пароксизмы тахикардии. У 42,7% больных ПЭ, наоборот, ухудшилось (II гр), что связано с впервые возникшими ТР ($n = 14$) и увеличением исходного уровня Тр. Анализ характерологических особенностей личности в сравниваемых гр выявил, что больные I гр в основном имели профили СМЛ, указывающие на стенические свойства личности. Это проявлялось повышением по шкалам импульсивности, ригидности и оптимистичности (шкалы 4, 6 и 9). Во II гр, преимущественно имели место характеристики личности гипостенического круга, и ведущими пиками в профиле СМЛ служили шкалы 2, 7 и 0 — шкалы пессимистичности, тревожности и социальной интроверсии. Также сравнительно высокий уровень Тр в первый год ЭКС объясняется возникающими осложнениями, нередко требующими повторной операции, чрезмерным беспокойством больных за работу ИВР и ограничением их привычного ОЖ.

К 3 году ЭКС в обеих группах заметно снизился уровень Тр и отмечалась стабилизация ПЭ состояния больных независимо от режима ЭКС (2-й период). Этому способствовали психологическая адаптация больных и оптимизация работы ИВР путем перепрограммирования параметров ЭКС. В режимах AAI,

Таблица 2

Определение субклинической и клинически выраженной Тр в зависимости от возраста, режима и давности ЭКС ($n/\%$)

Факторы	Уровень Тр, баллы	
	8 – 10 ($n = 30$)	> 10 ($n = 23$)
Возраст, годы:		
< 50	3 / 10,0	—
50-59	7 / 23,33	6 / 26,09
60-69	11 / 36,67	10 / 43,48
> 70	9 / 30,0	7 / 30,43
Режим ЭКС:		
AAI	6 / 20,00	5 / 21,74
AAIR	4 / 13,33	2 / 8,70
VVI	12 / 40,00	9 / 39,13
VVIR	5 / 16,67	4 / 17,39
DDD	3 / 10,00	3 / 13,04
Давность ЭКС, годы:		
1 год	7 / 23,33	7 / 30,43
3 года	3 / 10,00	3 / 13,04
6 лет	7 / 23,33	5 / 21,74
9 лет	13 / 43,33	8 / 34,78

Таблица 3

Сравнение выраженности Тр с учетом режима и сроков ЭКС (M±m)

Режимы ЭКС	Исходно	На фоне ЭКС (годы)			
		1-й год	3-й год	6-й год	9-й год
Уровень Тр, баллы					
AAI	9,3±0,3	8,6±0,3	7,8±0,3*	7,6±0,3*	8,9±0,4
AAIR	9,6±0,3	8,8±0,3	7,8±0,3**	7,6±0,3**	9,0±0,3
VOO	12,5±0,5	10,5±0,4*	8,3±0,3**	8,1±0,3**	10,3±0,4*
VVI	10,7±0,4	9,1±0,3*	8,2±0,3**	8,1±0,3**	9,6±0,4
VVIR	11,2±0,4	9,6±0,3*	8,4±0,3**	8,3±0,4**	9,8±0,4*
DDDR	11,8±0,4	10,1±0,3*	8,7±0,3**	9,8±0,4*	—

Примечание: достоверность различий показателей до и после ЭКС: * – p<0,05 и ** – p<0,01.

VOO, VVI и DDDR уровень Тр по сравнению с первым послеоперационным годом снизился достоверно.

Наконец, третий период характеризуется ПЭ дезадаптацией, связанной с предстоящей операцией (реимплантацией ИВР). Причинами ухудшения ПЭ статуса могут быть озабоченность больного в связи с неизбежностью предстоящей операции, страх перед возобновлением синкопальных приступов, невозможность оплатить дорогостоящий ИВР и т. д. В режимах однокамерной ЭКС плановая замена ИВР обычно проводится через 10 лет, а при двухкамерной ЭКС – через 6 лет. Поэтому в режимах однокамерной ЭКС (VVI, AAI, VOO, AAIR, VVIR), начиная с 9 года наблюдения, отмечается значительное повышение степени Тр, нередко достигающей дооперационного уровня. При двухкамерной предсердно-желудочковой ЭКС (режим DDD) отрицательная динамика ПЭ статуса наблюдается к 6 году ЭКС. Однако этот период может занять несколько лет, особенно если в раннем послеоперационном периоде производилось программируемое снижение амплитуды и/или частоты импульсов, что позволяет продлить работу ИВР. В этих случаях показания к reimплантации ИВР подтверждаются результатами технического контроля системы ЭКС (магнитная проба).

Показано, что в случае развития осложнений ЭКС особенно, сопровождающихся неэффективностью ЭКС, усиливаются ТР. За период диспансерного наблюдения за больными с ИВР (до 10 лет) в 12,0% случаев в разные периоды были диагности-

рованы различные осложнения ЭКС. Продemonстрировано, что при наличии осложненного ЭКС, сопровождающихся возобновлением синкопальных приступов и требующих повторной операции, уровень Тр достоверно выше, чем при неосложненном течении ЭКС: 12,8±0,4 и 9,7±0,3 соответственно (p<0,01).

Динамические наблюдения за больными с ИВР показали, что у 7 больных со смешанным ТДР усугубления депрессивного расстройства по шкале HADS на фоне ЭКС не наблюдалось. Из них у 5 выявлена субдепрессия (8–10 баллов) и у 2 – клинически выраженная Д с уровнем 12 и 13 баллов, соответственно. Хотя, у пожилых больных и при больших сроках ЭКС отмечалась тенденция к увеличению уровня Д. Отсутствие выраженной Д объясняется тем, что в исследование включали больных, имеющих преимущественно ТР.

Оценка КЖ больных в зависимости от режима ЭКС показала, что в режимах однокамерной ЭКС, особенно с фиксированной частотой импульсов (VOO, AAO), отмечаются наиболее низкие показатели, характеризующие физическое здоровье больных: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли и социальное функционирование (таблица 4). При этом показатели психосоциального статуса КЖ в зависимости от режима ЭКС достоверно не отличались.

Изучение влияния возраста на КЖ показало, что имплантация ИВР во всех возрастных группах,

Таблица 4

Сравнение показателей КЖ у больных с ИВР в зависимости от режима ЭКС и возраста больных (M±m)

Показатель	Режимы ЭКС					Возраст, годы				
	AOO	AAIR	VOO	VVIR	DDD	< 50	50–59	60–69	> 70	
Физическое функционирование	44,5±2,1	65,1±2,7	26,4±1,6	59,7±2,4	80,3±3,2	61,5±2,3	64,2±2,1	52,4±2,4	33,1±1,5	
Ролевое физическое функционирование	48,0±2,3	72,7±3,0	43,5±1,7	65,2±2,9	75,6±3,2	66,2±2,4	60,5±2,5	49,1±1,8	23,7±1,1	
Интенсивность боли	51,4±2,0	81,0±3,3	46,1±1,5	83,5±3,1	88,2±3,4	64,8±2,6	58,6±2,3	50,3±2,2	38,4±1,4	
Оценка состояния здоровья	45,7±1,4	62,4±2,5	35,5±1,1	68,0±2,6	63,9±2,1	71,3±3,0	67,9±3,2	54,8±2,4	44,1±1,9	
Социальное функционирование	57,2±2,6	73,5±2,8	50,4±2,1	70,1±3,0	75,6±2,5	73,4±2,9	65,3±2,7	59,6±2,2	42,1±1,7	
Ролевое эмоциональное функционирование	50,9±1,2	54,0±1,9	52,2±1,4	49,7±1,2	55,7±2,2	56,3±2,5	50,5±2,4	52,3±2,6	34,2±1,8	
Жизнеспособность	69,2±1,7	70,8±2,8	63,4±1,6	71,7±2,5	60,3±2,3	59,5±2,7	61,2±2,5	56,3±2,4	31,2±1,2	
Психическое здоровье	59,4±1,5	64,3±2,1	56,5±1,3	62,7±2,4	65,9±2,1	68,1±3,3	65,9±2,8	60,3±2,6	32,6±1,3	

как правило, способствует улучшению физической и психосоциальной составляющих КЖ. Наиболее высокие и стабильные показатели КЖ отмечаются в гр больных < 50 лет, более низкие показатели — у больных > 70 лет. В гр больных < 50 лет показатели физического функционирования и ролевого физического функционирования были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными в возрасте 60-69 лет. Однако показатели ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья между этими гр достоверно не различались. Следует отметить, что у больных > 70 лет преимущественно улучшались показатели, характеризующие психосоциальный статус, т. к. у данной категории больных имплантация ИВР существенно не улучшает показатели физической составляющей КЖ при исходном низком уровне их физического здоровья.

Изучение КЖ в зависимости от степени декомпенсации ХСН, т. е. функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) выявило различия. Достоверная динамика показателей КЖ в сторону улучшения отмечены у больных с III-IV ФК ХСН до начала ЭКС. Одновременно высокие и стабильные суммарные показатели КЖ на фоне ЭКС имели больные с I и II ФК — 63,8% и 58,7% соответственно, в отличие от больных с III и IV ФК — 42,5% и 34,1% соответственно. Дальнейшие наблюдения за пациентами показали, что в режимах VVIR и DDDR тенденция к декомпенсации отмечается через 3-5 лет (в среднем через $4,1 \pm 0,3$ года), а при однокамерных фиксированных режимах ЭКС (АОО, VOO) — через 1-2 года (в среднем через $1,4 \pm 0,1$ года). Это указывает, что частотно-адаптивная функция по сравнению с АВ синхронизацией является наиболее выраженной компенсаторной реакцией, особенно при выполнении больших физических нагруз-

зок [6,10]. Из этого следует, что различие в гемодинамических эффектах разных режимов ЭКС имеет важное прогностическое значение и влияет на параметры КЖ.

Необходимо отметить, что при оценке физического здоровья и психосоциального статуса у больных с ИВР наблюдается диссоциация между этими аспектами жизнедеятельности. Физическое здоровье больных преимущественно определяется тяжестью соматического состояния, обусловленного ФК ХСН, нестабильностью течения ИБС и АД, сохраняющимися на фоне ЭКС пароксизмами тахикардии. Поэтому показатели физического здоровья достоверно коррелировали с такими параметрами как режим и сроки ЭКС, возраст больных и тяжесть соматического заболевания. Психосоциальный статус в большей степени определяется поведенческими особенностями личности, наличием исходных психопатологических расстройств и ПЭ дезадаптацией в связи с работой ИВР.

Заключение

Таким образом, после имплантации ИВР у 70,7% больных отмечаются различные по характеру и выраженности ТР. Анализ клинико-психопатологических особенностей ТР показал, что значимыми предикторами их являются личностные характеристики больных, возраст, тяжесть соматического состояния, НРС, давность и режим ЭКС, а также развитие осложнений ЭКС. Наиболее высокие суммарные показатели КЖ выявлены у больных с частотно-адаптивными режимами ЭКС, возрастом < 50 лет и при отсутствии застойной ХСН. Показано, что имплантация ИВР неоднозначно сказывается на ПЭ статусе больных и наряду со снижением исходных ТР порождает новые психопатологические расстройства, требующие проведения психологической реабилитации.

Литература

1. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. Москва "МИА" 2005; 141-221.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Л. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 38-44.
3. Ustun TB, Sartorius N. Mental illness in General Health Care: An International Study. Chichester: Wiley 1995.
4. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality. Arch Gen Psychiatry 1998; 155: 4-11.
5. Нужный В.П., Шмаков Д.Н., Азаров Я.Э. и др. Качество жизни пациентов с имплантированными кардиостимуляционными системами. Анн аритмол 2008; 1: 75-82.
6. Lamas GA, Gray EG, Stambler BS, et al. for the Pacemaker Selection in the Elderly: Investigators Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual chamber pacing. N Engl J Med 1998; 16: 1097-104.
7. Искендеров Б.Г., Татарченко И.П. Некоторые аспекты лечебной реабилитации больных с искусственным водителем ритма сердца. Тер архив 1998; 8: 60-3.
8. Ольхин В.А., Олейникова Л.Г., Колпаков Е.В. и др. Качество жизни и выживаемость больных с имплантированным электрокардиостимулятором (результаты длительного наблюдения). Тер архив 1996; 9: 55-9.
9. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Medical outcomes Study — Short-Form. J Concept Framew Item Selec Med Care 1992; 30: 473-93.
10. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al. for the Canadian trail of physiological pacing (CTOPP) investigators. Canadian trail of physiological pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow up. Circulation 2004; 109: 357-62.

Поступила 26/11-2008

Особенности воспалительной реакции при экспериментальном некоронарогенном метаболическом инфаркте миокарда

А.Д. Хидирова¹, А.В. Вохминцева¹, Н.Н. Маянская¹, С.Д. Маянская^{2*}, В.И. Шарапов¹

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия. Казань, Россия

Inflammatory reaction in experimental non-coronary metabolic myocardial infarction

L.D. Khidirova¹, L.V. Vokhmintseva¹, N.N. Mayanskaya¹, S.D. Mayanskaya^{2*}, V.I. Sharapov¹

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

Цель. Изучить особенности воспалительной реакции у крыс Вистар с некоронарогенным метаболическим инфарктом миокарда (МИМ).

Материал и методы. Электрокардиографическая и гистологическая верификация МИМ. Определение биоцидной активности нейтрофилов крови, активности антиокислительной защиты, накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), концентрации провоспалительных цитокинов, изменения спектра плазменных липопротеидов (ЛП).

Результаты. У крыс с МИМ обнаружено значительное увеличение биоцидной активности нейтрофилов, нарушение баланса между показателями про- и антиокислительной систем, происходила перестройка липопротеидного спектра плазмы в сторону повышения провоспалительных ЛП, повышалось выделение провоспалительных цитокинов.

Заключение. Обнаруженные изменения воспалительной реакции определяют особенности течения МИМ.

Ключевые слова: некоронарогенный инфаркт миокарда, биоцидность лейкоцитов, цитокины, плазменные липопротеиды.

Aim. To study inflammatory reaction specifics in Vistar rats with non-coronary metabolic myocardial infarction (MMI).

Material and methods. Electrocardiographical and histological verification of MMI. Measurement of neutrophil biocide activity, antioxidant system activity, the levels of lipid peroxidation (LP) products and pro-inflammatory cytokines, and plasma lipoprotein (LP) profile assessment.

Results. In MMI rats, neutrophil biocide activity was increased, the balance between pro- and antioxidant systems was disturbed, plasma LP profile was affected, with increased pro-inflammatory LP levels, and pro-inflammatory cytokine concentrations were elevated.

Conclusion. The observed inflammatory reaction specifics determined the clinical course of MMI.

Key words: Non-coronary myocardial infarction, leukocyte biocide activity, cytokines, plasma lipoproteins.

Воспаление — сложная аварийная реакция организма на повреждение, лежит в основе большинства заболеваний человека, включая коронарогенные и некоронарогенные повреждения миокарда [6,7]. Рост темпа жизни, стрессовых ситуаций в современном обществе, сопровождающийся нейроэндокринными нарушениями обуславливает все боль-

шую распространенность не только коронарогенного, но и некоронарогенного инфаркта миокарда (ИМ) [7]. Показано, что метаболические некрозы сердечной мышцы у больных сахарным диабетом (СД) встречаются в 5 раз чаще, чем у больных, нестрадающих этим заболеванием [12]. Разнообразие течения острого ИМ, явный волнообразный харак-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nmayamsk@mail.ru

[*Хидирова Л.Д. — ассистент кафедры биохимии, ¹Вохминцева Л.В. — доцент кафедры биохимии, ¹Маянская Н.Н. — профессор кафедры биохимии, ²Маянская С.Д. (*контактное лицо) — зав. кафедрой кардиологии и ангиологии, ¹Шарапов В.И. — зав. кафедрой биохимии].

тер болезни, результаты клинических исследований свидетельствуют о важной, может быть ведущей, роли воспаления в патогенезе заболеваний [3]. Течение, развитие, появление осложнений и исход воспаления определяется активностью основных эффекторных механизмов, среди которых важное место занимают полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ) крови, макрофаги, а также гуморальные факторы воспаления, такие как цитокины, компоненты системы комплемента, лизосомальные ферменты, про- и антиокислительные системы [6,8].

Патогенетические механизмы развития некоронарогенного повреждения миокарда остаются недостаточно изученными. Это определяет необходимость выяснения причин и условий развития воспалительных и деструктивно-дистрофических нарушений на клеточном уровне.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей воспалительной реакции в динамике развития некоронарогенного повреждения миокарда в эксперименте.

Материал и методы

В экспериментальных исследованиях использовали 116 крыс-самцов Вистар, полученных из вивария НГМУ, массой 180–220 г. Метаболический инфаркт миокарда (МИМ) воспроизводили у животных подкожным введением ежедневно в течение недели раствора адреналина (0,2 мл 0,1% раствора на крысу). ИМ подтверждали, анализируя данные электрокардиографии (ЭКГ), а также с помощью гистологического контроля. Изменения на ЭКГ появлялись через 24 ч после первой инъекции адреналина. Через неделю после ежедневного введения адреналина на ЭКГ отмечалась депрессия сегмента ST, и появлялся отрицательный зубец T. Гистологическое исследование показало постепенно нарастающее развитие некротических и некробиотических процессов в миокарде с пиком обнаруженных нарушений на 7 сут. от начала эксперимента. В миокарде экспериментальных животных находили накопления лейкоцитов, группировавшихся вокруг очажков повреждения миокардиоцитов. Среди лейкоцитов преобладали нейтрофильные гранулоциты.

Животных забивали под эфирным наркозом путем декапитации на 1, 3, 7 и 14 сутки эксперимента — по 10–12 крыс на каждый срок. От экспериментальных животных брали для исследования цельную кровь, сыворотку крови и ткани сердца (для гистологического исследования).

Для определения кислород-зависимой функциональной активности нейтрофилов и их биоцидного резерва использовали спонтанный тест с нитросиним тетразолиевым (сНСТ). Результат выражался в процентах диформазан положительных нейтрофилов (ДПН) на 100 нейтрофилов. В крови измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХМЛ) нейтрофилов на биохемилюнометре “СКИФ-0301 (СКТБ “Наука”, Красноярск, Россия) с люминоалом (5-амино-2,3-дигидрофалазиндион-1,4) в качестве люминофора [1].

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации в крови малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и диетонатов. В гемолизате эритроцитов определяли активность каталазы и содержание восстановленного глутатиона, в сыворотке крови измеряли активность супероксиддисмутазы (СОД) [4].

Для оценки активности воспалительного процесса, сопровождающего ИМ, определяли содержание цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и тумор некротизирующего фактора α (ТНФ- α) в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon (“Протеиновый контур”, Санкт-Петербург, Россия).

В крови также определяли изменения спектра плазменных липопротеидов (ЛП) с помощью набора “НОВОГЛЮК-КМ” — ЗАО “Вектор-Бест”.

В качестве контроля использовали интактных животных.

Статистический анализ результатов был произведен с помощью пакетов программ Statistica 6,0, программного обеспечения MS Excel XP. Выборочные данные проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка для применения параметрических методов вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка среднего (n), где n — количество измерений. Уровень значимости <0,05 принимался за достоверный.

Результаты и обсуждение

Учитывая накопление лейкоцитов и макрофагов в миокарде в процессе развития МИМ, следовало в первую очередь определить уровень биоцидной активности лейкоцитов. Исследования показали, что кислород-зависимая биоцидность лейкоцитов резко возрастает уже с первых сут. введения адреналина и продолжает увеличиваться вплоть до окончания эксперимента (14 сут.). Это

Таблица 1

Средние показатели сНСТ (в %) и ХМЛ активности лейкоцитов крыс с гормональными моделями стресса (МИМ) (n=12)

Условия опытов	Контроль	МИМ 1 сут.	МИМ 7 сут.	МИМ 14 сут.
сНСТ	5,3 $\pm$ 0,33	16,8 $\pm$ 3,08*	18,8 $\pm$ 1,49*	12,4 $\pm$ 1,13
I max (имп/100 ф\мин)	4,8 $\pm$ 0,06	7,1 $\pm$ 0,09*	8,4 $\pm$ 0,10*	12,0 $\pm$ 0,11*
Tmax (мин)	5,3 $\pm$ 0,37	9,2 $\pm$ 0,75*	10,18 $\pm$ 0,67*	8,8 $\pm$ 0,72*

Примечание: I max — количество импульсов на пике ХМЛ-ответа в мин на 100 нейтрофилов; Tmax — время достижения максимума (мин), число определений в каждой группе — по 12 животных; * — достоверные различия между показателями у крыс с МИМ и у контрольных животных, p<0,05.

Таблица 2

Изменение показателей ПОЛ, активности каталазы, концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности СОД в крови в динамике развития МИМ ($M \pm m$; $n=10$)

Условия опытов	МДА (Ммоль/л)	ДК (Ед опт. пл./мл)	Дикетоны (мг%)	Каталаза (моль/л/мин)	GSH (мг%)	СОД (усл.ед/л)
Контроль	8,9 $\pm$ 0,36	1,2 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,03	8,3 $\pm$ 0,32	10,6 $\pm$ 0,57	4,0 $\pm$ 0,32
МИМ 1 сут.	10,2 $\pm$ 0,32*	1,3 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,04*	5,8 $\pm$ 0,13*	4,3 $\pm$ 0,35*	3,5 $\pm$ 0,30
МИМ 7 сут.	14,3 $\pm$ 0,76*	1,5 $\pm$ 0,05*	0,48 $\pm$ 0,06*	10,2 $\pm$ 0,21*	7,1 $\pm$ 0,33*	2,9 $\pm$ 0,15*
МИМ 14 сут.	14,9 $\pm$ 0,54*	1,7 $\pm$ 0,06*	0,47 $\pm$ 0,05*	6,7 $\pm$ 0,32*	6,5 $\pm$ 0,31*	3,8 $\pm$ 0,17

Примечание: * — достоверные отличия от соответствующих показателей у интактных животных, $p < 0,05$; n — число животных на каждом сроке наблюдения.

подтверждено как результатами НСТ-теста, так и показателями изменения ХМЛ-активности крови (таблица 1). Соответственно увеличивалось производство активированных кислородных метаболитов (АКМ). Как известно, гиперкатехоламинемия — один из основных патогенетических факторов развития как стрессорного, так и ишемического повреждения миокарда [6,9,10]. При этом одной из основных причин клеточного повреждения считается инициация катехоламинами процессов ПОЛ, обусловленного наработкой АКМ [11].

Результаты исследования интенсивности ПОЛ и антиокислительной защиты (АОЗ) (таблица 2) показали, что у животных с МИМ уже с первых суток обнаруживались повышение накопления продуктов ПОЛ: МДА, ДК и дикетонов. Этот процесс нарастал параллельно с увеличением размеров повреждения миокарда. Одновременно на фоне повышенной продукции липоперекисей наблюдалось снижение активности каталазы, СОД, содержания восстановленного глутатиона, которое держалось вплоть до 14 сут. эксперимента (таблица 2).

В результате этого нарушался естественный баланс между про- и антиокислительными системами организма, что является причиной деструктивного действия АКМ. При этом основной мишенью поражения являются клеточные мембраны.

Кроме того, АКМ, по-видимому, самостоятельно могут служить индукторами коронарораспазма [2,10,11]. Замыкается своеобразный порочный круг: повышение концентрации катехоламинов приводит к резкому усилению продукции АКМ, активации процессов ПОЛ, которые, в свою очередь, могут индуцировать коронарораспasm, истощение факторов АОЗ, что еще более усугубляет ишемию миокарда, в конечном итоге опять же приводя к усилению свободнорадикальных процессов в миокарде. Таким образом, активация эндогенных механизмов генерации АКМ приводит к напряжению АОЗ и развитию, так называемого, “окислительного стресса”, который служит важным звеном патогенеза повреждения миокарда [2,3,10,12].

Как известно, лейкоциты и макрофаги, накапливающиеся в миокарде при его повреждении, являются основным источником таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ТНФ- α [3,5,6]. Интерлейкины и, особенно, ТНФ- α вызывают резкие сосудистые расстройства в зоне воспаления [6]. Это связано с тем, что нейтрофилы и макрофаги не только образуют, но и сами же подвержены их действию, а именно активируются и начинают вести себя еще более агрессивно по отношению к эндотелию сосудов.

Концентрация провоспалительных цитокинов в крови отражает тяжесть течения ИМ. К тому же гипоксия, сопровождающая ИМ, усили-

Таблица 3

Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови у крыс в динамике развития МИМ

Условия опытов	Контроль (n=10)	МИМ 1 сут. (n=10)	МИМ 7 сут. (n=10)	МИМ 14 сут. (n=10)
Ил-1 β (пкг/мл)	6,0 $\pm$ 0,18	7,4 $\pm$ 0,67	8,3 $\pm$ 0,64*	11,1 $\pm$ 0,78*
Ил-6 (пкг/мл)	2,0 $\pm$ 0,08	2,8 $\pm$ 0,08	5,8 $\pm$ 0,13*	11,0 $\pm$ 0,38*
ТНФ α (пкг/мл)	5,5 $\pm$ 0,03	7,3 $\pm$ 1,09*	10,7 $\pm$ 1,11*	12,6 $\pm$ 1,23*

Примечание: * — обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, $p < 0,01$; n — число экспериментальных животных.

Таблица 4

Изменения спектра плазменных ЛП у крыс на 7 сут. развития МИМ

Группы животных	ЛОНП	ЛНП	ЛВП2	ЛВП3
Контроль (n=12)	6,9±0,50	13,4±1,04	40,2±1,81	39,4±1,72
МИМ 7-е сутки (n=10)	13,6±0,80*	14,0±1,31	30,4±2,23*	46,7±2,30*

Примечание: относительное содержание фракций плазменных ЛП выражено в % от общего количества, принятого за 100%; n — число экспериментальных животных; * — достоверные отличия от показателей у контрольных крыс, $p < 0,05$.

вает базальную и липополисахарид — (ЛПС)-индуцированную экспрессию ТНФ- α -рецепторов в лейкоцитах. Отсюда, целесообразно определение концентрации указанных цитокинов в динамике течения МИМ у экспериментальных животных.

Результаты исследования показали, что содержание ИЛ-1 β постепенно нарастает параллельно с увеличением деструктивных нарушений в миокарде у крыс с МИМ. На третьи сутки концентрация ИЛ-1 β была выше, чем в контроле на ~ 40% ($p < 0,01$), на 14 сут. — на 85% ($p < 0,01$) (таблица 3). Концентрация ТНФ- α в крови у этих животных также нарастала в соответствии с динамикой биоцидности нейтрофилов по мере развития изменений в миокарде. Так, в первые сутки МИМ содержание цитокина возрастало на 33%, на третьи сутки — почти вдвое. На 14 сут. уровень ТНФ- α был уже в 2,3 раза выше, чем в контроле. Выработка ИЛ-6 начинает возрастать гораздо позже — на третьи сутки МИМ. На этом сроке содержание ИЛ-6 превышало контрольный уровень почти в 3 раза, на 14 сут. — в 5,5 раз. Эти данные свидетельствуют о том, что у крыс с МИМ воспалительные изменения сохраняются до конца эксперимента.

Метаболическая перестройка в организме крыс с МИМ в плазме крови оценивалась по изменению спектра плазменных ЛП (таблица 4).

Результаты экспериментального исследования показали, что некоронарогенное повреждение миокарда у крыс сопровождалось целым рядом метаболических изменений, среди которых особо следует отметить значительные изменения спектра плазменных ЛП: относительное содержание липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) под влиянием адреналина увеличивалось в 1,5-2 раза. Что касается липопротеидов высокой плотности (ЛВП), обнаружено перераспределение в сторону снижения ЛВП2 и повышения ЛВП3 у животных под влиянием длительного введения адреналина. Относительное уменьшение ЛВП2 и увеличение ЛВП3 может быть результатом нарушения другого этапа трансформации подклассов ЛВП, который заключается в следующем: ЛВП2 взаимодействуют с ремнантами хиломикрон, затем обога-

щенные триглицеридами (ТГ) ЛВП2 подвергаются в капиллярах печени атаке со стороны печеночной триглицеридлипазы с расщеплением ТГ, освобождением эфиров холестерина и превращением ЛВП2 в ЛВП3.

Известно, что ЛВП в базальных условиях являются противовоспалительным фактором, способным разрушать окисленные липиды, генерирующие воспалительный ответ. Однако во время острого воспаления, наблюдавшегося при метаболическом повреждении миокарда, ЛП изменяются и сами становятся провоспалительными. Такая “хамелеоноподобная” природа ЛВП зависит от их сложной композиции. Эти данные демонстрируют ключевую роль ЛВП в модуляции воспаления и его осложнения в виде атерогенеза и дальнейшего развития некротических и некробиотических процессов в миокарде [13].

Полученные в результате исследований данные могут быть использованы в клинической кардиологии, поскольку не только позволяют рекомендовать подобные исследования для ранней диагностики и предупреждения поражений сердца при гормонально-метаболических нарушениях, но также дают патогенетическое обоснование для внесения принципиально новых методов коррекции некоронарогенных повреждений миокарда у больных с эндокринологической патологией.

Выводы

Длительное введение адреналина экспериментальным животным вызывает активацию кислород-зависимой биоцидности нейтрофилов и усиливает интенсивность ПОЛ. В свою очередь, нарушение баланса между процессами ПОЛ и активностью АОЗ вызывает повреждение миокарда.

У экспериментальных животных с некоронарогенным повреждением миокарда повышенная активация нейтрофилов сопровождается увеличением выделения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТНФ- α .

Длительное введение адреналина, имитирующее гиперкатехоламинемия, сопровождается увеличением в плазме крови ЛОНП и перестройкой спектра плазменных ЛП в сторону снижения ЛВП2 и повышения ЛВП3.

Литература

1. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Под ред. Маянского Д.Н. Новосибирск 1995; II: 5-24.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. МАИК "НАУКА/ИНТЕРПЕРИОДИКА" 2001; 343 с.
3. Игитова М.Б., Воробьева Е.В., Осипова И.В., Гольцова Н.П. Роль системного воспаления в развитии кардиоваскулярной и акушерской патологии. Кардиоваск тер профил 2009; 1: 81-7.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Изд-во "Беларусь" 2000; 2: 463 с.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Москва: "Мир" 1993; 1: 381 с.
6. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. Москва: "ГЭОТАР-Медиа" 2008; 249 с.
7. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. Москва "Медицина" 1984; 272 с.
8. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. Москва "Медицина" 1986; 272 с.
9. Соколов Е.И. Эмоции, гормоны и атеросклероз. Москва "Наука" 1991; 294 с.
10. Bagchi D, Das DK, Engelman RM, et al. Polymorphonuclear leucocytes as potential source of free radicals in the ischaemic-reperfused myocardium. Eur Heart J 1990; 11: 800-13.
11. Baggiolini M, Kheren P, Deranleau DA, et al. Control of motility, exocytosis and the respiratory burst in human neutrophils. Biochem Soc Trans 1991; 19: 56-9.
12. Braunwald E. Approach to the patients with heart disease. In the book: Harrison's principles of internal medicine 1994; 939-41.
13. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, et al. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. Trends Cardiovasc Med 2001; 1(3-4): 155-61.

Поступила 30/11-2009

Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн

Ю.А. Карпов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития. Москва, Россия

ORIGINAL Programme: study background and design

Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлен дизайн программы **ОРИГИНАЛ** (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков на Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией), в которой планируется оценить снижающий эффект на артериальное давление (АД) при переводе на оригинальный препарат индапамида ретард больных с различной степенью тяжести течения артериальной гипертензии (АГ), ранее лечившихся генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии, но без необходимого контроля за АД. Программа проспективная, многоцентровая, открытая, не сравнительная; в ней примут участие 328 терапевтов и кардиологов из поликлиник 56 городов России. Всего предполагается включить 1372 больных АГ; продолжительность лечения и наблюдения 3 мес. Цель — продемонстрировать преимущества оригинального препарата индапамида ретард по отношению к генерикам индапамида в достижении контроля за уровнем АД в сочетании с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия, индапамид ретард, генерики.

The paper presents the design of the ORIGINAL Programme (substituting indapamide generics with arifon retard in patients with arterial hypertension), evaluating blood pressure (BP) reduction in arterial hypertension (AH) patients starting the treatment with original indapamide retard and previously receiving mono- or combined therapy with indapamide generics, without adequate BP control. This prospective, multi-centre, open, non-comparative programme will involve 328 out-patient internists and cardiologists from 56 Russian cities. In total, 1372 patients will be treated and followed up for 3 months. The aim of the programme is to demonstrate the benefits of original indapamide, comparing to indapamide retard generics, in terms of BP control and safety.

Key words: Arterial hypertension, blood pressure control, antihypertensive therapy, indapamide retard, generics.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития инсульта (МИ) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [1,2]. Результаты клинических исследований подчеркивают важность достижения целевых уровней артериального давления (АД) у больных АГ. Диуретики (Д) наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК), антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) и β-адреноблокаторами (β-АБ) являются препаратами первого ряда для контроля АД у больных АГ [1,2]. В США в соответствии с действующими рекомендациями Д используются как стартовая терапия в случае неосложненной АГ [3].

К Д, которые применяются для регулярного лечения АГ, относятся гидрохлортиазид (Гхтз), хлорталидон, бендрофлуметиазид, индапамид и др. [4,5]. В последние годы появился целый ряд публикаций, ставящих под сомнение эффективность Гхтз не только в плане снижения риска развития осложнений АГ, но даже антигипертензивной активности [6,7]. Гхтз при монотерапии в дозах 12,5–25 мг/сут по данным мета-анализа исследований, представленного в июне 2009г на Европейском конгрессе по АГ [8], явно уступал препаратам других антигипертензивных классов в снижении АД по результатам суточного мониторирования (СМ) (таблица 1). Д критикуют за негативные метаболические эффекты, что выражается в более высокой вероятности развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) по сравнению с другими препаратами [9].

© Карпов Ю.А., 2009
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru
karpov.cardio@mtu-net.ru
Тел.: 999-82-26

Недавно появился новый документ Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ), где обозначены наиболее важные проблемы и вопросы, на которые необходимо найти ответы в новых рекомендациях по лечению АГ через 2-3 года [10]. В этом документе указывается, что ведущая роль Д в антигипертензивной терапии (АГТ), которая была определена для этих препаратов в 7 докладе JNC (США) в 2003г [1] является объектом продолжающихся дебатов. Дело в том, что в мета-анализы, данные которых вызвали сомнения в эффективности β-АБ, включены клинические исследования с применением одновременно и Д. Это делает достаточно трудным разграничение между эффективностью и безопасностью этих двух классов антигипертензивных препаратов (АГП). В то же время Д выглядят еще более диabetогенными, чем β-АБ. Д мало изучены с точки зрения органопротекции, а в нескольких исследованиях оказывались неизменно хуже, чем препараты сравнения АК и ИАПФ. В крупных исследованиях у больных АГ при изучении переносимости лечения и приверженности АГТ, Д наряду с β-АБ давали худшие результаты по сравнению с другими классами препаратов. Новые сомнения в эффективности Д, теперь уже как самого лучшего компонента комбинированной терапии, появились после завершения исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11]. Указанные вопросы сейчас активно обсуждаются специалистами, мнения которых по дальнейшей судьбе этого класса и месте в лечении АГ подчас диаметрально противоположные.

Единственный представитель группы Д, который вне критики, это индапамид, который > 20 лет используется для лечения АГ. Препарат отличается высокая антигипертензивная эффективность, большая метаболическая нейтральность в сравнении с другими Д и, самое главное, доказательства органопротекции и благоприятного влияния на прогноз у больных АГ [12].

Основные исследования по оценке эффективности индапамида ретард

По данным исследования X-CELLENT (The Natrilix SR versus Candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) с участием 1758 больных АГ, в т.ч. с изолированной систолической АГ (ИСАГ), индапамид ретард обеспечивал такое же снижение АД, как амлодипин в дозе 5 мг и кандесартан в дозе 8 мг [13]. Однако в группе (гр.) больных ИСАГ, получавших индапамид, лучше контролировалось систолическое АД (САД) в течение суток по сравнению с гр. амлодипина. Препарат также оказывает более благоприятное влияние на величину пульсового АД (ПАД) по сравнению с амлодипином и кандесартаном.

В России было проведено 4 крупномасштабных, многоцентровых исследования по оценке антигипертензивной эффективности и безопасности индапамида

ретард в моно- и комбинированной терапии АГ в различных клинических ситуациях. В исследовании МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии) (619 больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом) снижение САД и диастолического АД (ДАД) в результате 12-недельной терапии индапамидом ретард составило 21 и 13 мм рт.ст. с нормализацией у 62% больных, а через 12 мес. — 22 и 14 мм рт.ст., соответственно, с нормализацией у 70% больных [14]. Индапамид ретард в исследовании АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения аРтериальной Гипертензии у пациентов Старше 55 лет) (1121 больной АГ > 55 лет) за 3 мес. терапии снизил САД на 33 мм рт.ст. или на 20% и ДАД на 11 мм рт.ст. или на 13% от исходного уровня [15]. В практической части исследования АРГУС-2 изучалась эффективность индапамида ретард в моно- и комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД [16]. Были включены 1438 больных АГ с высоким и очень высоким риском, с анамнезом трудноконтролируемой гипертензии: 477 больных с ИСАГ, 239 больных СД-2, 743 больных с метаболическим синдромом (МС), 82 пациента с хронической нефропатией. Замена ранее неэффективной монотерапии на индапамид ретард или его присоединение к проводимой ранее неэффективной терапии обеспечивало достижение целевого уровня у 87% больных к 3 мес. В исследовании АФИНА (АриФон ретард в лечеНИи женщиН с Артериальной гипертензией) участвовали 2862 женщины с неконтролируемой АГ, половине из которых к лечению был добавлен индапамид ретард, а у второй половины по решению врача была изменена терапия [17]. Добавление Д к терапии пациенткам с неконтролируемым АД приводило к достоверно более выраженному снижению САД и ДАД на 8 и 4 мм рт.ст., соответственно, по сравнению с гр. произвольного изменения терапии. Целевой уровень АД в гр. индапамида ретард достигали в 1,5 раза чаще, чем в гр. произвольного изменения терапии. Во всех проведенных исследованиях были продемонстрированы хорошие переносимость и безопасность индапамида ретард.

В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) у 570 больных АГ в сочетании с СД-2 сравнили антигипертензивную эффективность и влияние на микроальбуминурию (МАУ) при лечении индапамидом ретард 1,5 мг и эналаприлом 10 мг в течение 1 года [18]. Индапамид ретард более эффективно снижал САД по сравнению с эналаприлом. Препарат не уступал по эффективности снижения МАУ эналаприлу. Была доказана возможность безопасного применения индапамида ретард при такой патологии. В исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) изучалось влияние индапамида ретарда 1,5 мг vs эналаприла 20 мг на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ [19]. В исследование были включены > 400 больных АГ с ГЛЖ; наблюдение и лечение

Таблица 1

Мета-анализ АГТ: снижение среднего АД по данным СМАД у больных АГ на фоне монотерапии Гхтз и другими классами препаратов [8]

Класс препаратов	Снижение САД мм рт.ст.	Снижение ДАД мм рт.ст.
Гхтз	7,5	4,6
ИАПФ	12,9	7,6
АРА	13,3	7,8
β-АБ	11,2	8,5
АК	11,0	8,1

продолжались 48 нед. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, которое выполняли не менее 4 раз. Особенностью исследования был централизованный анализ эхокардиограмм (ЭхоКГ) независимыми экспертами по результатам записей на кассетах, которые отсылались из всех центров 8 Европейских стран-участниц. В результате было показано, что у больных, получавших индапамид ретард 1,5 мг, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) достоверно снизился значительно больше по сравнению с эналаприлом ($-4,3 \text{ г/м}^2$, $p=0,049$), несмотря на то, что антигипертензивный эффект был одинаковым в обеих гр. (рисунок 1). Таким образом, индапамид ретард оказался более эффективным в уменьшении ММЛЖ, чем эналаприл у больных АГ с ГЛЖ.

В недавно завершившемся исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) с участием 3845 больных АГ > 80 лет (средний возраст 83,5), критерий включения — АД > 160 мм рт.ст., целевой уровень АД < 150/90 мм рт.ст.), было показано, что индапамид ретард в сравнении с плацебо достоверно снижает риск развития смерти от всех причин (ОС) на 21%. Отмечено достоверное снижение риска развития МИ, смерти от сердечно-сосудистых причин и СН. Длительность исследования составила 1,8 года (исследование было закончено досрочно из-за положительных эффектов индапамида ретард на прогноз). Лечение индапамидом ретард хорошо переносилось, причем частота нежелательных явлений была выше в гр. плацебо [20]. Результаты этого исследования подтверждают необхо-

димость снижения повышенного АД у больных > 80 лет с помощью индапамида с контролируемым высвобождением в монотерапии или в комбинации с периндоприлом.

Важнейшее свойство Д — усиление антигипертензивного действия в комбинированной терапии, особенно с препаратами, ингибирующими активность ренин-ангиотензиновой системы. Индапамид назначался дополнительно к периндоприлу или использовался в составе низкодозовой фиксированной комбинации с периндоприлом в нескольких крупных исследованиях для усиления АД-снижающего эффекта. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) было показано, что применение периндоприла, особенно в комбинации с индапамидом, у больных после перенесенного МИ или транзиторной ишемической атаки на 28% уменьшает риск развития нового церебрального эпизода и почти на четверть риск ССО [21].

Большую практическую ценность более интенсивного контроля за уровнем АД у больных СД-2 показали результаты недавно завершившегося, крупнейшего, международного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) [17]. В исследование были включены 11140 больных СД-2 и высоким риском ССО, причем участвовали больные как с АГ, так и без нее [22]. В результате дополнительного снижения АД на фоне фиксированной комбинации периндоприла и индапамида относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная

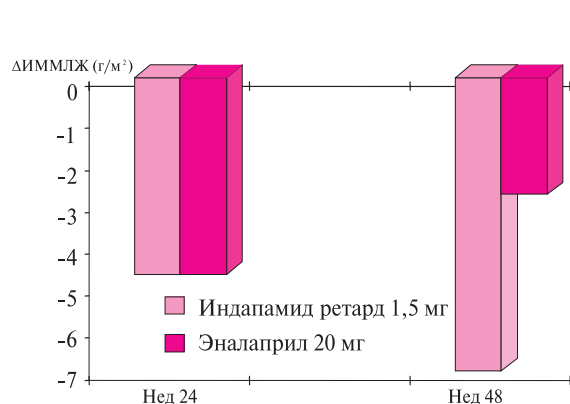


Рис. 1 Исследование LIVE: уменьшение ММЛЖ у больных АГ на монотерапии в течение 1 года [19].

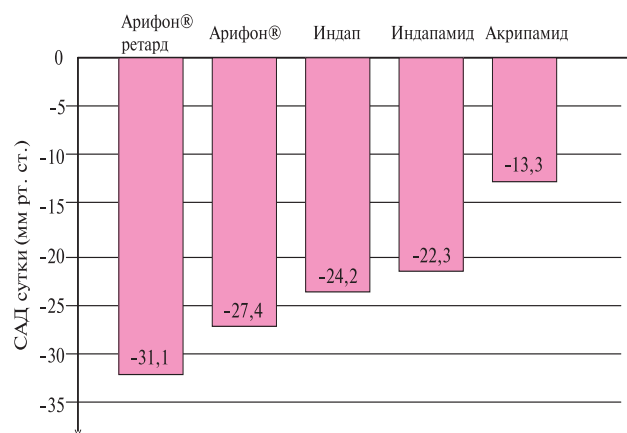


Рис. 2 Влияние изученных индапамидов на уровень САД по данным СМАД [23].

Таблица 2

Влияние изученных индапамидов на ГЛЖ у больных ИСАГ [23]

Название препарата	ИММЛЖ (%)	ТЗСЛЖ (%)
Арифон® ретард	- 17,3	- 8
Арифон®	- 13,4	- 5,7
Индап	- 6,5	- 3,9
Индапамид	- 4,5	- 1,9
Акрипамид	Достоверно не влиял	Достоверно не влиял

Примечание: ТЗСЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ.

конечная точка) достоверно уменьшился на 9% ($p=0,04$); риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$); риск ОС на 14% ($p=0,03$); коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$). В этом исследовании были получены новые доказательства того, что дополнительное снижение АД у больных СД-2 значительно уменьшает риск развития основных сердечно-сосудистых событий и сокращает смертность.

Предпосылки к проведению программы ОРИГИНАЛ

С момента регистрации тиазидоподобного Д (тД) индапамида (Арифон®, Лаборатории Сервье, Франция) в России в начале 90-х годов, препарат занял прочное место среди АГП. С учетом популярности и эффективности препарата после истечения срока действия патента многие российские и иностранные производители вывели на рынок большое число генериков этого препарата. В соответствии с международными рекомендациями научно-исследовательским центром Сервье была разработана новая улучшенная форма препарата — Арифон® ретард 1,5 мг с контролируемым высвобождением действующего вещества, что позволило улучшить суточный профиль контроля АД и увеличить эффективность — > 24 ч, одновременно снизив дозировку до 1,5 мг/сут, значительно уменьшить вероятность развития побочных эффектов. Оригинальный индапамид с контролируемым высвобождением действующего вещества имеет ряд важных преимуществ: высокая АД-снижающая эффективность, доказанная в многочисленных международных и отечественных

исследованиях; способность улучшать прогноз и снижать смертность; качество оригинального препарата с отработанной технологией, проверенное при регистрации в странах с развитой системой требований к лекарственным средствам, что гарантирует высокую эффективность и безопасность.

Сегодня российский фармацевтический рынок сердечно-сосудистых препаратов в значительной части представляет собой рынок генериков. На них часто экстраполируются данные, полученные в ходе клинических исследований с оригинальным препаратом, соответствующие требованиям доказательной медицины. Существующая практика сравнения различных генериков одного препарата по их биоэквивалентности и фармакокинетическим параметрам не дает окончательного ответа об их терапевтической эквивалентности. Недавно было проведено исследование [23] по сравнительной оценке влияния нескольких генериков индапамида и оригинального препарата на суточный профиль АД, переносимость и уровень K^+ , а также на такие показатели как остаточное действие (индекс Т/Р), величина ПАД, ГЛЖ и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). В исследование были включены 75 больных (средний возраст 73 года) ИСАГ. В этом рандомизированном, сравнительном, слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние на исследуемые показатели 6-месячной монотерапии Арифоном® ретард в дозе 1,5 мг/сут (Сервье, Франция), Индапамидом (Nemofarm, Югославия), Индапом® (ПРО МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика) и Акрипамидом (Акрихин, Россия) в дозе 2,5 мг/сут. Между оригинальными и генерическими препаратами индапамида были выявлены существенные различия не только по выраженности антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на ПАД, ГЛЖ, СПВ и электролитный баланс у больных ИСАГ пожилого возраста (рисунок 2). Авторы пришли к заключению, что оценка только антигипертензивного эффекта недостаточна для доказательства терапевтической эквивалентности препаратов; необходимы исследования по оценке влияния генериков на субклинические поражения органов мишеней (таблица 2).

В России Д активно используются в клинической практике. Недавно завершившееся фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР III (Первое Исследование по Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии Ограниченной Россией) было

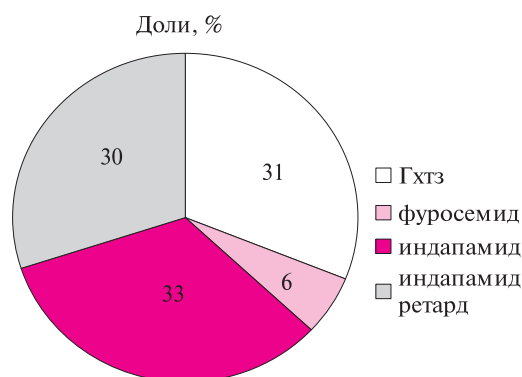


Рис. 3 Структура распределения препаратов класса диуретиков [24].

Таблица 3

График визитов и обследования

Визит	V1	V2	V3	V4
Определение критериев включения/исключения	+			
Информированное согласие	+			
Измерение АД, подсчет ЧСС	+	+	+	+
Фармакоэкономическая оценка АГТ	+			+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
Заполнение опросника по оценке КЖ	+			+
Внесение данных анализов крови, мочи, ЭКГ (если проводились)	+			+
Оценка приверженности лечению	+			+
Перевод с генерического индапамида на Арифон® ретард	+			
Другая коррекция АГТ			+/-	+/-

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

посвящено изучению предпочтений практических врачей в выборе АГТ [24]. По результатам опроса врачей (приняли участие 961 врач из 38 регионов страны в течение мая-октября 2008г) АГП, которые назначают пациентам с АГ в реальной практике, представлены 5 основными классами: ИАПФ (25%), β-АБ (23%), Д (22%), АК (18%) и АРА. Класс Д, назначаемых врачами для лечения АГ, в основном представлены двумя: индапамидом в двух лекарственных формах (обычной и ретардной) и Гхтз, доля фуросемида существенно меньше (рисунок 3). В сравнении с данными 2002г отмечается значимое увеличение доли индапамида, особенно за счет ретардной формы, что согласуется с результатами крупных исследований по доказательству ее эффективности и безопасности [25]. Вместе с тем практически треть больных, получающих Д, использует генерические индапамиды.

В этой ситуации было решено организовать программу ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перевода с Индапамидов ГенерИков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией), в ходе которой планируется оценить АД-снижающий эффект перевода на Арифон® ретард больных с различной степенью тяжести течения АГ, лечившихся генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии, но без необходимого контроля за АД.

Цель программы. Продемонстрировать преимущества оригинального препарата Арифона® ретард по отношению к генерикам индапамида в достижении контроля за уровнем АД в сочетании с хорошей переносимостью.

Тип программы: проспективная, многоцентровая, открытая, не сравнительная.

Участники. В программе примут участие 328 терапевтов и кардиологов поликлиник из 56 городов России (в каждом городе – координатор исследования и 4-12 врачей). Каждый врач включит в программу 4 пациента. В 2 центрах (проф. С.В.Недогода, проф. О.А.Кисляк) будет проведено более детальное обследование 60 больных (анализы крови, СМАД в начале и в конце исследования). Всего предполагается включить в программу 1372

больных АГ. Каждый врач, принимающий участие в исследовании, получит протокол программы и индивидуальные регистрационные карты (ИРК) с информированным согласием на каждого больного, в которые будут вноситься основная информация и динамика изучаемых показателей. Больные будут вести дневники самоконтроля АД.

Критерии включения:

- возраст > 18 лет
- эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь)
- САД 140-180 мм рт.ст., ДАД < 110 мм рт.ст. на приеме у врача, несмотря на прием АГП
- прием генерического индапамида в монотерапии или в комбинации с другими АГП
- стабильное течение АГ в последние 3 мес. перед включением в программу
- согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- прием Арифона® или Арифона® ретард в монотерапии или в комбинации с другими препаратами на момент начала программы
- ИМ или нарушение мозгового кровообращения давностью < 3 мес.
- нестабильная стенокардия
- стабильная стенокардия III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA)
- СД-1, декомпенсация СД-2
- любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности
- беременность, период лактации.

Методы обследования: АД будет определяться в кабинете врача по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин отдыха, трижды с расчетом среднего значения, утром через 24 ч после приема Арифона® ретард.

Ход исследования: Врач включает в исследование тех пациентов, которые соответствуют критериям включения, и которым он в рутинной клинической практике в соответствии с инструкцией по применению препарата производит замену генерического инда-

памиды на Арифон® ретард в дозе 1,5 мг (1 таб.) утром в виде монотерапии или дополнительно к другим, ранее принимаемым АГП: ИАПФ, АРА, β -АБ, АК, препараты центрального действия, прием которых рекомендуется продолжать в тех же дозах по ранее действующей схеме.

Продолжительность программы — 3 мес. За это время должно состояться четыре визита пациента к врачу (таблица 3):

Визит 1 (В1) — визит включения с заменой генерика на Арифон® ретард;

В2 — визит через 1 мес терапии;

В3 — визит после 2 мес с коррекцией терапии или присоединением других АГП при недостижении целевого уровня АД;

В4 — заключительный визит через 3 мес.

Сопутствующая терапия

Во время исследования больные будут продолжать получать назначенные ранее АГП (кроме генерического индапамида), доза которых может корректироваться на визите В3 по решению лечащего врача. Лечение другими препаратами, включая антиагреганты, статины, нитраты, противовоспалительные и другие препараты, рекомендуется продолжать в тех же дозах, что и до начала исследования.

Регистрация нежелательных явлений (НЯ)

В ходе исследования на каждом визите пациента врач должен регистрировать все НЯ и проследить их до разрешения/стабилизации состояния или до окончания исследования. НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение в значении лабораторного параметра), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Все НЯ (серьезные и несерьезные) регистрируются в специальной форме на каждом визите после визита включения. Если НЯ связано с приемом Арифона® ретард (т.е. имеет место нежелательная реакция), врач вносит подробную информацию в «Форму по фармаконадзору» и отправляет ее в течение 24 ч в подразделение по фармаконадзору.

Критерии эффективности

Планируется провести анализ следующих данных:

Динамика САД в мм рт.ст. (В1 — В4)

Динамика ДАД в мм рт.ст. (В1 — В4)

Достижение целевых уровней АД ($< 140/90$, для больных СД $< 130/80$)

Число больных, у которых удалось добиться целевого САД (< 140 мм рт.ст., для больных СД < 130 мм рт.ст.)

Число больных, у которых удалось добиться целевого ДАД (< 90 мм рт.ст., для больных СД < 80 мм рт.ст.)

Число больных, отреагировавших на лечение (снижение ДАД, по крайней мере, на 10 мм рт.ст. и/или его нормализация) или снижения САД, по крайней мере, на 20 мм рт.ст. и/или его нормализация во всей выборке больных, получавших монотерапию Арифоном® ретард на протяжении всего исследования и в выборке больных, получавших комбинированную терапию (до В2).

Больными и врачами будет проводиться оценка качества лечения и оценка качества жизни (КЖ) исходно во время визита В1 и в конце исследования во время визита В4. Предполагается определять приверженность терапии; на 2-4 визитах больной должен будет приносить упаковку ранее полученного Арифона® ретард для подсчета принятых таблеток. Оценка переносимости лечения будет заключаться в определении количества всех НЯ и серьезных НЯ в абсолютном и относительном соотношении. Будет дана качественная оценка НЯ.

Статистический анализ

Все параметры будут проанализированы с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра будет указано число больных, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения.

Исходные характеристики будут проанализированы в выборке больных, начавших лечение. При наличии существенных различий между двумя выборками исходные характеристики будут приведены для обеих. Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы — ДИ) будет оцениваться в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения будет использован критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Будет рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% ДИ). Статистический анализ полученных данных по ИРК будет проводиться в лаборатории биостатистики ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Москва (зав.лабораторией Деев А.Д.).

Сроки проведения программы

Октябрь 2009г — период включения пациентов; ноябрь 2009-январь 2010г — период наблюдения; февраль 2010г — сбор ИРК и других материалов исследования; составление базы данных и статистическая обработка; подготовка к публикации и представление полученных результатов.

Спонсором исследования является фармацевтическая компания Сервье (Франция). Разработчик протокола и руководитель проекта профессор Карпов Ю.А., ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития.

Ожидаемые результаты

В ходе реализации программы **ОРИГИНАЛ** ожидается, что замена генериков индапамида на оригинальный препарат Арифон® ретард у больных АГ с неконтролируемыми цифрами АД будет

способствовать достижению целевого уровня АД. Предполагается, что улучшение контроля за уровнем АД будет способствовать улучшению самочувствия, КЖ, а лекарственная терапия будет хорошо переноситься.

Литература

1. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42: 1206-52.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 2).
4. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство по диагностике и лечению. Москва 1999: 5-139.
5. Сидоренко Б.А., Минушкина Л.О. Лечение артериальной гипертензии (лекарственная терапия). Руководство по артериальной гипертензии. Media Medica 2005; 581-95.
6. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. Circulation 2008; 117: 2706-15.
7. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. Circulation 2008; 117: 2691-704.
8. Messerli FH, Makani H, Bangalore S, et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. European Meeting on Hypertension; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
9. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a net work meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-7.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertension 2009; 27: 2121-58.
11. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies. Drug Safety 2001; 24: 1155-65.
13. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens 2006; 19: 8-9.
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНДРОМом – эффекТивность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии). Cons Med 2006; 8(11): 11-5.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Слизова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представление врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериал гиперт 2002; 8 (50): 165-8.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваск тер профил 2007; 6(3): 61-7.
17. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Лечение женщин с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Cons Med 2009; 11(1): 21-9.
18. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens 2004; 22: 1613-22.
19. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20. J Hypertens 2000; 18: 1465-75.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
21. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
22. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828-40.
23. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце 2007; 6(3): 150-3.
24. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека 2009; 12: 98-103.
25. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качеств клин практ 2002; 3: 47-53.

Поступила 17/11-2009

Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией

Р.Г. Оганов, Д.В. Небиридзе*, С.А. Шальнова, А.М. Калинина, А.С. Сафарян, А.Д. Деев
ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». Москва, Россия

Results of the multi-centre study NOCTURN-2 in patients with arterial hypertension, uncontrolled by previous pharmaceutical therapy

R.G. Oganov, D.V. Nebieridze*, S.A. Shalnova, A.M. Kalinina, A.S. Safaryan, A.D. Deev
State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность интеграции комбинированной терапии (Нолипрел, Нолипрел форте) с обучением пациентов в целях максимального снижения суммарного риска.

Материал и методы. В многоцентровое, рандомизированное исследование с участием 350 терапевтов из 47 городов России были включены 1050 пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией (АГ). В исследовании антигипертензивная терапия (АГТ) (Нолипрел, Нолипрел форте) сочеталась с обучением пациентов по программе школы здоровья, целью которой явилась коррекция сопутствующих факторов риска (ФР): нарушения липидного обмена, курение, избыточная масса тела. При этом была сформирована контрольная группа без обучения.

Результаты. В результате длительного применения Нолипрела/Нолипрела форте установлены высокие эффективность и безопасность препарата. Частота ответа на лечение — достижение целевого АД или снижения САД не менее 20 или ДАД не менее 10 мм рт.ст. настолько высока (92,6%), что обучение пациентов не оказывает дополнительного эффекта на этот показатель. Вместе с тем, в основной группе отмечено более выраженное снижение суммарного риска по сравнению с контрольной группой в основном за счет уменьшения процента курящих пациентов.

Заключение. Продемонстрированы высокие эффективность и безопасность терапии Нолипрелом/Нолипрелом Форте. Интеграция современной АГТ с обучением пациентов приводит к более выраженному снижению суммарного риска, чем только медикаментозная АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, многоцентровое рандомизированное исследование, Нолипрел, Нолипрел форте, суммарный риск.

Aim. To study the effectiveness of combined therapy (Noliprel, Noliprel forte) and patients' education, as a complex approach to maximal reduction of total cardiovascular risk.

Material and methods. This multi-centre, randomized study, involving 350 therapists from 47 Russian cities, included 1050 patients with arterial hypertension (AH), uncontrolled by the previous pharmaceutical therapy. The antihypertensive therapy, AHT (Noliprel, Noliprel forte) was combined with patients' education in the Health School, aimed at correction of such risk factors (RFs) as dyslipidemia, smoking, and overweight. The control group did not receive any educational intervention.

Results. The long-term therapy with Noliprel/Noliprel forte demonstrated high effectiveness and safety of the medication. The prevalence of adequate blood pressure control and treatment response was so high (92,6%) that patients' education did not increase this parameter. However, in the main group, total risk reduction was larger than in controls, mostly due to decreased smoking prevalence.

Conclusion. The study demonstrated high effectiveness and safety of Noliprel/Noliprel forte therapy. Combination of modern AHT and patients' education resulted in larger reduction of total cardiovascular risk, comparing to pharmaceutical AHT only.

Key words: Arterial hypertension, multi-centre randomized study, Noliprel, Noliprel forte, total risk.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: dnebiridze@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. — директор, Небиридзе Д.В. (*контактное лицо) — рук.лаборатории коррекции метаболических нарушений, Шальнова С.А. — рук.отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Калинина А.М. — рук.отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Сафарян А.С. — в.н.с. лаборатории коррекции метаболических нарушений, Деев А.Д. — рук.лаборатории биостатистики].

Основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это предполагает, с одной стороны, адекватный контроль артериального давления (АД), т.е. достижение целевого уровня, а с другой – коррекцию сопутствующих факторов риска (ФР). Однако ситуация с адекватным контролем АД в Российской Федерации (РФ) далека от идеальной. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, обусловленные появлением современных антигипертензивных препаратов (АГП), в России, по-прежнему, адекватный контроль АД оставляет желать лучшего [1]. При этом ситуация с АГ в РФ характеризуется широкой распространенностью и высоким риском осложнений [2]. Такое положение обусловлено рядом причин. Одна из главных – преимущественное использование медикаментозной монотерапии, доминирующей в последние годы. Как отмечено в новых Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, повышение эффективности АГТ можно ожидать от перехода к комбинированной терапии, позволяющей эффективно воздействовать на различные механизмы повышения АД [3]. Комбинированную терапию можно назначать в произвольном сочетании доз разных препаратов или с использованием лекарственных форм с фиксированными дозировками сочетаемых препаратов. Произвольные комбинации хотя и предоставляют значительно больше возможностей для маневра, в реальной практике их назначение приводит к затратам времени врача на подбор адекватных доз препаратов и их комбинаций, а он может затянуться на несколько недель и даже месяцев. Частая смена дозы лекарственных препаратов и затраты времени на достижение целевых уровней АД могут стать для больных психологическим оправданием для прекращения лечения. Известно, что многие пациенты с АГ не предъявляют жалоб и не мотивированы на лечение. Особенно это звучит актуально для пациентов с неосложненной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ, поэтому на долю таких больных приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ [4]. В связи с этим важное значение приобретает стартовая комбинированная терапия, которая позволила бы сравнительно быстро достичь адекватного контроля АД у большинства пациентов с АГ и убедила бы пациентов в эффективности лечения. Одной из самых эффективных комбинаций АГП, воздействующих на важнейшие механизмы повышения АД, является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком (Д). В РФ согласно исследованию ПИФАГОР (Первое Исследование по Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченное Россией) такая комбинация наиболее часто назначается врачами [5].

Что касается коррекции сопутствующих ФР, которые довольно распространены при АГ, то врачи практически этим не занимаются. Вместе с тем, часто встречающиеся при АГ нарушения липидного обмена, избыточная масса тела (МТ), низкая физическая активность (НФА), курение, также как и АГ увеличивают риск возникновения ССО. Поэтому для достижения максимального снижения риска ССО недостаточно только одной, пусть даже идеальной, медикаментозной терапии. В этой связи следует отметить успешный опыт внедрения образовательных школ (в г. Иваново, г. Хабаровске), который свидетельствует о том, что удается достичь не только лучшего контроля АД, но и коррекции сопутствующих ФР [6].

В связи с вышеизложенным был спланирован многоцентровой проект НОКТЮРН (Оценка эффективности и безопасности Нолипрела и Коррекция сердечно-сосудистого риска благодаря обучению пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией) с участием врачей первичного звена различных регионов России, цель которого – изучить эффективность интегрирования современной АГТ (в виде фиксированной комбинации) с обучением больных АГ для максимального снижения риска ССО.

Материал и методы

В качестве медикаментозного лечения АГ была выбрана одна из самых эффективных фиксированных комбинаций – Нолипрел (Лаборатории Сервье, Франция), состоящая из ИАПФ периндоприла и Д индапамида. Этот препарат доказал свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, проведенных как в РФ, так и за рубежом. Неслучайно именно Нолипрел стал препаратом выбора в международном, многоцентровом исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), одной из главных задач которого являлся жесткий контроль АД у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7].

В проекте НОКТЮРН-2 применение фиксированной комбинации Нолипрела/Нолипрела форте в реальной клинической практике дополняли обучением пациентов по материалам школы здоровья, разработанным специалистами ГНИЦ ПМ и утвержденным приказом Минздрава от 02.08.2002г. Курс обучения по программе «Школа здоровья» состоит из 6 занятий на темы:

- что надо знать об АГ,
- что надо знать о здоровом питании,
- ФА и здоровье,
- курение и здоровье (факультативное занятие),
- стресс и здоровье,
- как повысить приверженность медикаментозному лечению.

В исследовании НОКТЮРН-2 участвовали 350 терапевтов из 47 городов России. Каждый терапевт включал в исследование 3 пациентов с неосложненной АГ, у которых АД не достигало целевых уровней на предшествующей терапии. В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями, связанны-

Таблица 1

Характеристика пациентов

- Больные АГ – 983 чел. (324 мужчин и 659 женщин)
- Возраст $49,4 \pm 9,2$ года
- АГ I ст – 202 чел.
АГ II ст – 756 чел.
Без обучения – 191 чел.
Неполное обучение – 198 чел.
С обучением – 594 чел.

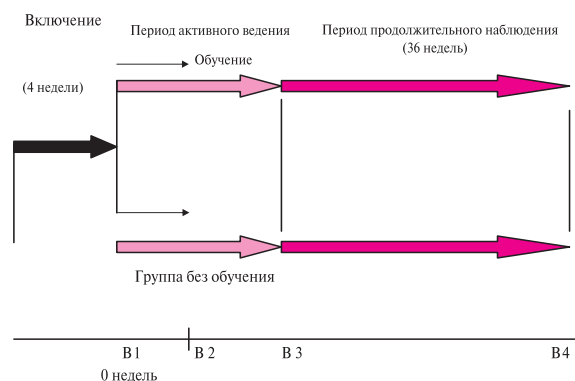


Рис. 1 Схема исследования.

Динамика АД (мм рт.ст.)

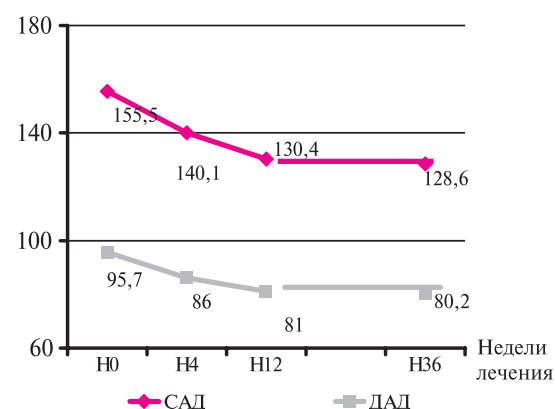


Рис. 2 Динамика АД в группе пациентов с обучением.

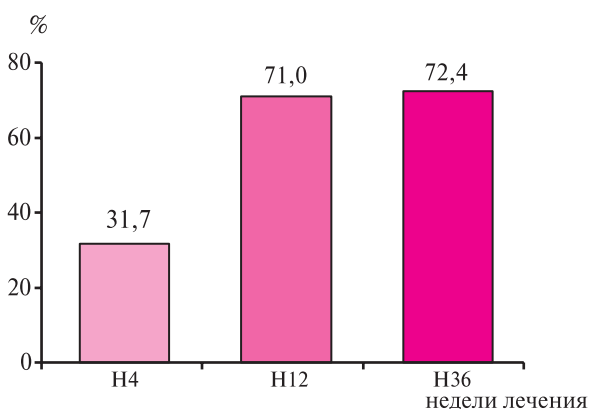


Рис. 3 Частота нормализации АД < 140/90 мм рт.ст у больных АГ с обучением.

Таблица 2

Средние величины различных показателей в группе пациентов с обучением и без обучения.

Параметры	Без обучения	Обучение
САД	$160,2 \pm 0,9$	$159,7 \pm 0,5$
ДАД	$95,0 \pm 0,5$	$95,4 \pm 0,5$
ОХС (ммоль/л)	$5,86 \pm 0,08$	$5,7 \pm 0,08$
Курящие (%)	$21,9 \pm 3,0$	$20,4 \pm 1,6$
ИМТ	$29,1 \pm 0,3$	$29,5 \pm 0,2$

ми с атеросклерозом: ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт, клинические проявления периферического атеросклероза. Всего в программу были включены 1050 пациентов. Каждый пациент, включенный в исследование, имел высокий риск по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation) > 5%. Эта европейская шкала является ключевым инструментом выявления пациентов с высоким риском [8]. В соответствии с этой шкалой у каждого пациента определяли уровень общего холестерина (ОХС), оценивали статус курения, измеряли АД (основные параметры для оценки риска по шкале SCORE). Кроме того, определяли индекс МТ (ИМТ), уровень стресса по балльной системе: высокий и средний уровни (средний балл 1-3).

Для изучения эффективности интеграции медикаментозного лечения АГ с обучением пациентов протоколом программы была предусмотрена центральная рандомизация пациентов на 2 группы (гр.).

I гр. – основная (ОГ), в дополнение к назначению Нолипрела или Нолипрела форте пациентам необходимо было пройти обучение по программе Школа здоровья в течение 5 нед. от момента включения.

II гр. – контрольная (ГК), пациентам назначали Нолипрел или Нолипрел форте, обучение не проводилось.

В ОГ после включения пациентов в программу каждый терапевт-участник ОГ в течение 5 нед. обучал каждого включенного пациента по программе занятий Школы здоровья (материалы для занятий предоставлялись врачу вместе с материалами проекта) и делал соответствующие отметки в карте индивидуального наблюдения.

Программа состояла из периода включения (4 нед.), периода активного ведения пациентов (3 мес.) и периода длительного наблюдения (9 мес.). В период активного ведения пациенты не только лечились Нолипрелом, но и одновременно обучались в течение 5 нед. в ОГ (рисунок 1).

Каждому пациенту в зависимости от величины АД назначали или Нолипрел, если $140 < \text{систолическое}$

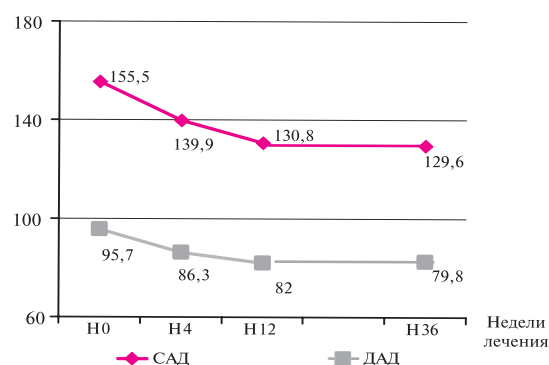


Рис. 4 Динамика АД у пациентов контрольной группы.

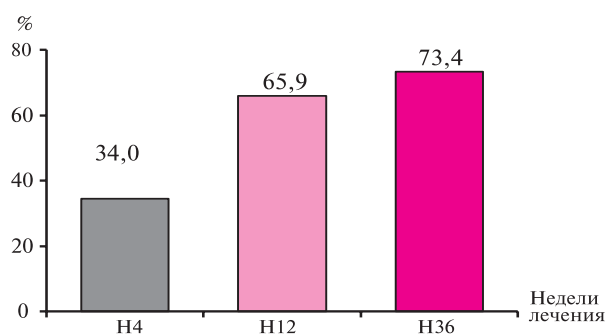


Рис. 5 Частота нормализации АД < 140/90 мм рт. ст. у больных АГ контрольной группы.

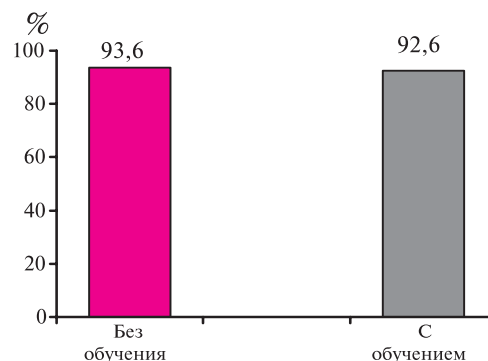


Рис. 6 Частота ответа АД на лечение в двух группах пациентов.

АД (САД) < 159 мм рт.ст. или Нолипрел форте, если $160 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. Если больной уже принимал ИАПФ, производилась замена препарата на Нолипрел форте, о чем делалась отметка в карте индивидуального наблюдения. Если пациент принимал тиазидный/тиазидоподобный Д, также производилась замена. Если пациент принимал и ИАПФ и Д, ему сразу назначали Нолипрел форте вместо указанных препаратов.

Титрацию доз препаратов выполняли следующим образом:

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел, при недостижении целевых значений АД < 140/90 мм рт.ст. схема титрации доз была следующей:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 пациента переводили на Нолипрел форте
- при недостижении целевых уровней АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациента переводили на 2 таб./сут. Нолипрела форте.

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел форте, при недостижении целевых значений АД схема титрации доз была следующей:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 больного переводили на Нолипрел форте 2 таб./сут.
- при недостижении целевых уровней АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациенту можно было добавить еще один препарат в зависимости от клинической ситуации по усмотрению врача (β -адреноблокатор, антагонист кальция либо агонист имидазолиновых рецепторов), о чем делалась соответствующая отметка в карте.

В течение 3 мес., т.е. периода активного ведения, пациентам бесплатно предоставлялись упаковки Нолипрела/Нолипрела форте. Для последующего лечения в течение периода продолженного наблюдения пациенты самостоятельно приобретали эти препараты.

Все пациенты, завершившие период продолженного наблюдения, вызывались врачом для оценки эффективности и приверженности лечению Нолипрелом в течение этого периода. Кроме того, повторно оценивались сопутствующие ФР. Главным критерием эффективности лечения пациентов была динамика суммарного риска развития фатальных ССО (по шкале SCORE).

Результаты

В окончательный анализ включены данные 983 больных, полностью завершивших курс лечения. Средний возраст их составил $49,4 \pm 9,2$ года. По полу обследованные распределились следующим образом: 659 (62,5%) женщин и 324 (37,5%) мужчин. Полный курс обучения прошли 594 пациента, 198 – прошли неполный курс обучения, а группа пациентов без обучения составила 191 больных (таблица 1).

Основные характеристики пациентов в ОГ и ГК не отличались между собой. Средний уровень САД и диастолического АД (ДАД), а также количества курящих и среднего уровня ОХС практически одинаковы в обеих группах (таблица 2).

После 12 нед. активной терапии у больных, прошедших обучение, отмечалось достоверное снижение как САД – со $159,7 \pm 0,5$ мм рт.ст. до $130,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), так и ДАД с $95,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. до $81,0 \pm 0,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Снижение САД и ДАД сохранялось практически на достигнутом уровне к концу периода длительного наблюдения (рисунок 2). К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 72,4% пациентов (рисунок 3).

В ГК отмечена аналогичная динамика АД. До лечения уровень САД в ГК составил $160,2 \pm 0,9$ мм рт.ст., а через 12 нед. лечения – $130,8 \pm 0,7$ мм рт.ст.

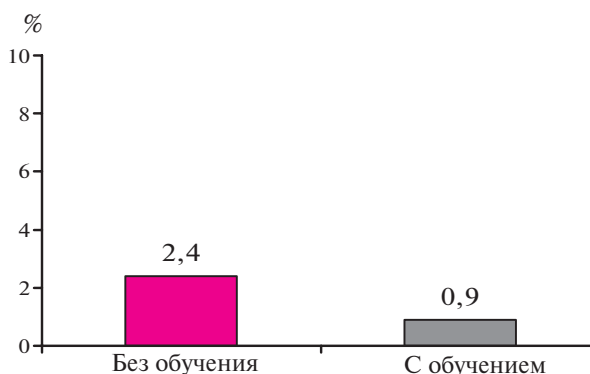


Рис. 7 Частота побочных эффектов (кашля) в двух группах пациентов с АГ.

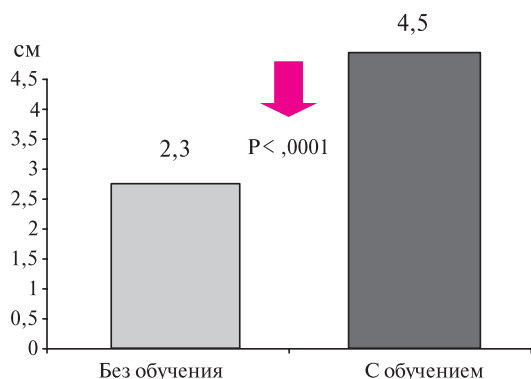


Рис. 8 Уменьшение ОТ в двух группах.

($p < 0,001$). Соответствующие величины для ДАД: $95,0 \pm 0,5$ до лечения и $82,0 \pm 0,5$ мм рт.ст. после 12 нед. ($p < 0,001$) (рисунок 4). При этом целевой уровень АД был достигнут у 73,4% пациентов (рисунок 5). Неудивительно, что частота ответа на лечение (достижение целевого АД + снижение САД не менее чем на 20 мм рт.ст. или ДАД не менее 10 мм рт.ст.) в группах обучения и без обучения не различалась и составила 92,6% и 93,6% соответственно (рисунок 6). Такой результат, возможно, объясняется тем, что эффективность Нолипрела/Нолипрела форте достигает такой предельной величины, что обучение не оказывает дополнительного эффекта на контроль АД.

Оценка приверженности лечению Нолипрелом показала, что большинство (87,1%) пациентов продолжали принимать препарат в ходе всего периода наблюдения. Высокая эффективность Нолипрела/Нолипрела форте сочеталась с малой частотой побочных эффектов. В ОГ этот показатель составил 0,9%, а в ГК — 2,4% (рисунок 7).

Вместе с тем, получен существенный эффект обучения на динамику такого важного показателя абдоминального ожирения (АО) как окружность талии (ОТ). В ОГ исходно значение этого показателя составило $96,3 \pm 0,6$ см, а в конце исследования — $92,7 \pm 0,6$. Таким образом, в результате обучения пациентов этот показатель снизился на 4 см. В ГК исходно ОТ составила $93,7 \pm 1,0$, а в конце исследования $91,3 \pm 1,0$ см, т.е.

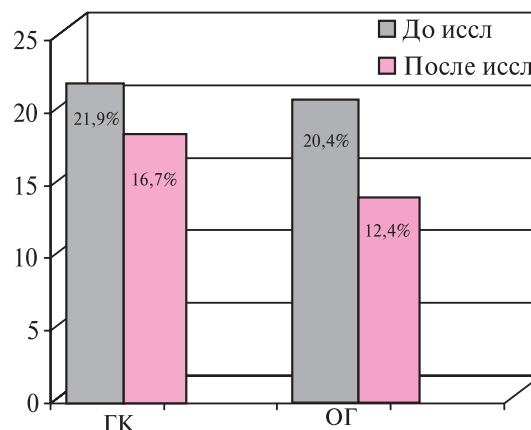


Рис. 9 Динамика частоты курения в двух группах обследованных

в среднем на 2 см ниже. Различие между группами в динамике этого показателя статистически значимо ($p < 0,0001$) (рисунок 8). В ОГ отмечается более выраженное снижение процента курящих лиц, чем в ГК, однако эти различия недостоверны. В ОГ исходно курящие составили 20,3%, а после обучения — 12,4% ($p < 0,001$); в ГК — 21,9% и 16,8%, соответственно (рисунок 9). Отсутствовали различия в динамике уровня ОХС между группами. Однако в каждой из групп получено достоверное снижение этого показателя. В ОГ средний уровень ОХС до лечения составил $5,71 \pm 0,04$ ммоль/л, после лечения — $5,11 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$); в ГК — $5,86 \pm 0,08$ ммоль/л и $5,23 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$) (рисунки 10, 11).

В группе обучения произошло более выраженное снижение суммарного риска (рисунок 12). В ОГ суммарный риск до лечения составил $4,2 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,2$ после лечения ($p < 0,001$). Таким образом, в ОГ риск снизился почти вдвое. В группе пациентов без обучения соответствующие показатели были $3,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Выводы

Результаты исследования НОКТЮРН-2 позволяют прийти к следующим основным выводам:

В результате длительного применения Нолипрела/Нолипрела форте у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии АГ установлены высокие

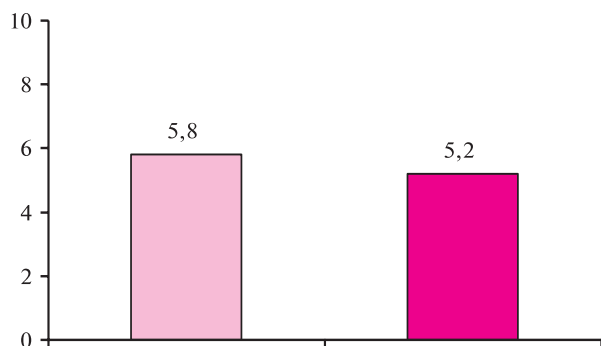


Рис. 10 Динамика среднего уровня ОХС (ммоль/л) в ГК.

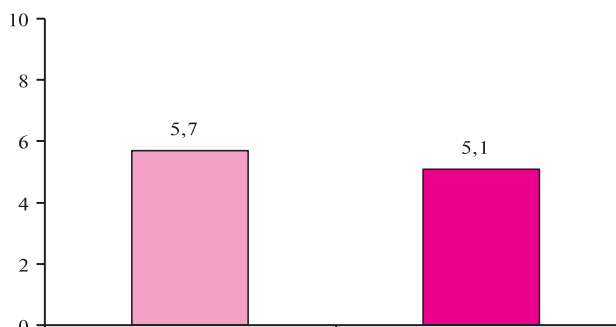


Рис. 11 Динамика среднего уровня ОХС (ммоль/л) в ОГ.

эффективность и безопасность данного препарата. Уровень достижения адекватного контроля АД или ответа на лечение настолько высок (92,6%), что дополнительное обучение пациентов не оказывает эффекта на этот показатель. Высокая эффективность препарата ассоциировалась с хорошей переносимостью и высокой приверженностью лечению — 87,1% пациентов в течение всего периода наблюдения продолжали принимать препараты.

Вместе с тем, благодаря интегрированному подходу (долговременная эффективная терапия препаратом Нолипрелом/Нолипрелом форте и проведение обучающих программ “Школ здоровья”) удалось добиться более выраженного эффекта в плане снижения ряда важнейших показателей: числа курящих и ОТ. Вследствие этого интеграция современной АГТ с обучением пациентов приводит к более значительному снижению суммарного риска, чем только медикаментозная АГТ.

С октября 2009г вместо Нолипрела/Нолипрела форте появился Нолипрел А/Нолипрел А форте, в который входит аргининовая соль периндоприла. Нолипрел А содержит 2,5 мг аргининовой соли периндоприла в комбинации с 0,625 мг индапамида, а Нолипрел А форте — 5 мг аргининовой соли периндоприла и 5 мг индапамида. Соль аргинина

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002;1:5-9.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
3. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Второй пересмотр Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008: 3 (3) ч.1, 105-20.
4. Д.В.Небиеридзе, Г.С.Жуковский, А.Н.Бритов. Мягкая артериальная ипертония: гетерогенность и необходимость дифференцированной профилактики. Кардиология 3, 1996 63-7
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования

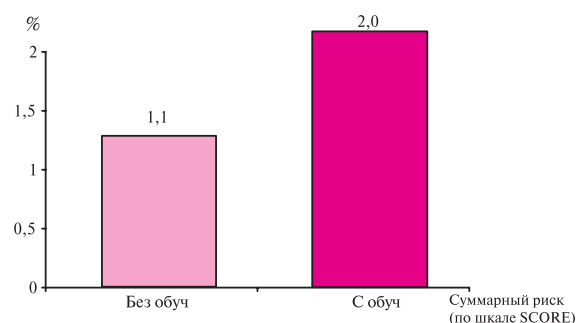


Рис. 12 Снижение суммарного риска по шкале SCORE в двух группах.

выбрана не случайно, т.к. она представляет оптимальное соотношение между стабильностью и гипотензивностью. Более высокая стабильность новой соли препарата обеспечивает его эффективное применение в различных климато-географических зонах. В связи с этим всех пациентов, принимавших ранее Нолипрел/Нолипрел форте, необходимо переводить на Нолипрел А/Нолипрел А форте, а новым пациентам назначать сразу Нолипрел А/Нолипрел А форте. Все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее данными препаратами, относятся также к Нолипрелу А/Нолипрелу А форте.

больных артериальной гипертонией в России. Качест клин прак, 2004: 1:17-27

6. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы Кардиоваск тер профил. 2002. № 1. С. 16–22.
7. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001; 19: 21-8.
8. 2007 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice: Executive Summary (European Heart Journal 2007;28:2375-2414) and Full text (European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14(suppl2): S1- 113).

Поступила 03/12-2008

Возможно ли улучшение вторичной профилактики ишемической болезни сердца?

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Could secondary prevention of coronary heart disease be more effective?

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Использование β -адреноблокаторов (β -АБ) для вторичной профилактики ишемической болезни сердца не всегда оказывается успешным, т. к. невозможно достичь целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС). Причинами этого могут быть непереносимость препарата, исходная выраженная брадикардия (ЧСС < 55 уд./мин), нарушение атриовентрикулярной проводимости II-III степеней, появление резкой общей слабости при снижении ЧСС. В таких случаях эффективным добавлением к β -АБ является назначение ивабрадина в различных дозах (10-15 мг/сут.). Подобная комбинация позволит достичь целевых величин ЧСС (60-55 уд./мин).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, β -адреноблокаторы, ивабрадин.

Beta-adrenoblockers (BAB) in secondary prevention of coronary heart disease (CHD) are not always effective, due to non-achieved target heart rate (HR). The reasons for that could include medication intolerance, baseline bradycardia (HR < 55 bpm), II-III Stage atrio-ventricular blocks, and acute episodes of generalized weakness when HR is reduced. In these situations, BAB could be effectively combined with ivabradine (10-15 mg/d). This combination provides an opportunity to achieve target HR levels (60-55 bpm).

Key words: Coronary heart disease, secondary prevention, beta-adrenoblockers, ivabradine.

Среди различных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всем мире ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения. Распространенность стенокардии зависит от возраста и пола. В возрастной группе населения 45-54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2-5% мужчин и 0,5-1% женщин, в группе 65-74 года — у 11-20% мужчин и 10-14% женщин. До инфаркта миокарда (ИМ) наличие стенокардии напряжения отмечают 20% пациентов, после перенесенного ИМ — 50% больных [1]. В России ~ 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию (СС). В 2000г заболеваемость ИБС в России составила 425,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Смертность от ИБС у лиц в возрасте < 65 лет за последние 20 лет снизилась на 50%, что следует связать с более

“агрессивной” тактикой лечения острого ИМ (ОИМ), однако общая смертность (ОС) от ИБС осталась неизменной. Смертность от ИБС у мужчин в возрасте < 65 лет в 3 раза выше, нежели у женщин; в более старшем возрасте уровни смертности у обоих полов выравниваются, а у пациентов > 80 лет она становится в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Существенно, что в популяции только 40-50% больных стенокардией знают о своем заболевании. Вполне резонно возникает вопрос: возможно ли снижение смертности от различных проявлений, уже сформировавшейся ИБС, и каковы пути достижения этой цели? Представляется, что это возможно в рамках проведения многолетней комплексной вторичной профилактики [3,4]. Естественно, что это ни в коей мере не умаляет значимость первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — изменение образа жизни, устранение

© Маколкин В.И., 2009
e-mail: dvmak@mail.ru
Тел.: (499) 248-77-15

[Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии].

(или, по крайней мере, уменьшение влияния) модифицируемых факторов риска (ФР), таких как курение, избыточная масса тела (МТ), нарушенные липидный, углеводный обмены. Однако осуществление первичной профилактики весьма затруднительно, учитывая отсутствие соответствующего понимания у населения ее важности, а также недоверчивости врачей к подобным мероприятиям. По-видимому, более реальным в отношении снижения смертности от ИБС будет вторичная профилактика, а именно эффективная медикаментозная терапия. Проведенные к настоящему времени крупные, рандомизированные, клинические исследования (РКИ) однозначно продемонстрировали способность ряда лекарственных препаратов влиять на прогноз ССЗ, предотвращая их наиболее тяжелые осложнения — мозговой инсульт (МИ), ИМ, внезапную смерть (ВС), сердечную недостаточность (СН). Рекомендации Европейского общества кардиологов указывают основные направления фармакотерапии, улучшающие прогноз больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС, нарушениями сердечного ритма. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2006 [5] и Отечественных рекомендациях второго пересмотра, посвященных диагностике и лечению СС [6], указываются пути фармакотерапии, улучшающие прогноз больных СС.

- антитромбоцитарные препараты — ацетилсалициловая кислота (АСК) назначается всем больным при отсутствии противопоказаний. Клопидогрел используют лишь у тех пациентов, у которых имеется непереносимость (аллергия) АСК;
- гиполипидемические препараты — статины (наиболее эффективные из них — розувостатин, аторвостатин, симвастатин), назначаемые всем больным ИБС;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) назначают не только тем лицам, у которых имеют место АГ, сахарный диабет 2 типа (СД-2), СН, дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Многоцентровое исследование EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [7] убедительно продемонстрировало, что назначение периндоприла больным ИБС вызвало значительное уменьшение первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть + нефатальный ИМ + реваскуляризация миокарда. В основной группе первичная конечная точка была достигнута в 8% случаев, тогда как в группе плацебо — в 10%, что соответствует снижению относительного риска (ОР) на 20%. Снижение ОР на 10% отмечено уже в течение 1-го года и продолжалось во время всего периода лечения. Благоприятное влияние периндоприла на первичную конечную точку наблюдалось у всех под-

групп пациентов. Не выявлено различий среди больных разных возрастных групп, среди пациентов с наличием или отсутствием АГ, СД или предшествующим ИМ.

Сравнение групп больных, принимавших периндоприл или плацебо, обнаружило некоторые различия в отношении вторичных точек. Среди пациентов основной группы на 14% снизилась ОС, фатального и нефатального ИМ, нестабильной стенокардии (НС), остановки сердца. Сердечно-сосудистая смертность + нефатальный ИМ снизились на 19%; нефатальный и фатальный ИМ — на 24%; НС — на 7,1%; фатальный и нефатальный ИМ + НС — на 16,6%. ОС достоверно была ниже на 11%. Необходимость реваскуляризации уменьшилась всего на 4,2%, а частота МИ — на 4,3%. Возможность развития СН (при сравнении основной группы и группы плацебо) сократилась на 39%.

β-адреноблокаторы (β-АБ) являются базисными препаратами при лечении СС; их назначают также лицам, страдающим СН, АГ, дисфункцией ЛЖ.

При вторичной профилактике после перенесенного ИМ пероральный прием β-АБ — обязательный компонент терапии таких больных. В нескольких крупных и продолжительных исследованиях с участием > 35 тыс. пациентов, перенесших ИМ, установлено, что назначение β-АБ улучшает выживаемость на 20-25% за счет снижения сердечно-сосудистой смертности, ВС, повторных ИМ. Положительные результаты получены в работах, в которых больным назначали липофильные препараты (пропранолол, метопролол, тимолол); в исследованиях с гидрофильным атенололом не было установлено такого положительного влияния. Лечение β-АБ позволяло ежегодно сохранить 1,2 жизни на каждые 100 пролеченных больных, при этом частота повторных ИМ снижалась в течение года на 0,9 на 100 пролеченных больных. Ретроспективный анализ исследования The Cooperative Cardiovascular Project с участием > 200 тыс. больных, перенесших ИМ, показал, что назначение β-АБ позволяет снизить смертность независимо от возраста, одновременного наличия других заболеваний (легких, СД), величины АД, фракции выброса (ФВ), числа сердечных сокращений (ЧСС), функции почек, расовой принадлежности, характера лечения на госпитальном этапе. Исследование ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) показало, что назначение липофильного β-АБ пропранолола сокращало смертность больных ИМ на 25%. В исследовании APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de L'Infarctus) ацебутолол достоверно снижал смертность на 48%. В недавно завершенном исследовании CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction) были включены больные на 2-21-е сут. после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ, лечившиеся ИАПФ. Среди больных, принимавших карведилол, ОС, в т.ч. и ВС была ниже, нежели среди лиц, полу-

чавших плацебо. Существенно, что наибольшую пользу при долгосрочном лечении удается достичь у лиц с высоким риском ССО: после крупноочаговых ИМ или же с ИМ передней локализации, как правило, распространенных. Установлено также, что польза от назначения β -АБ при наличии СД значительно больше, чем при его отсутствии. Успех от применения β -АБ присутствовал и в других ситуациях — у лиц с постинфарктной стенокардией, желудочковыми аритмиями, а также у больных пожилого возраста.

Казалось бы, что в отношении применения β -АБ при вторичной профилактике ИБС не остается никаких вопросов, однако клиническая практика свидетельствует о существующих трудностях в ее реализации. Проблема заключается в частоте назначения этой группы препаратов. Так в России по данным исследования АТР-survey (Angina Treatment Pattern) при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим действием в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам — 11,9%, β -АБ — 7,8%, антагонистам кальция (АК) — 2,7% [8]. Правда при комбинированной терапии (обычно в сочетании с нитратами) β -АБ назначают значительно чаще — 75%. Другой вопрос — выбор препарата: дело в том, что в России среди β -АБ одно из первых мест занимает пропранолол, препарат эффективный, но устаревший, имеющий много побочных эффектов, и вытесненный во многих странах другими более современными β -АБ [9,10]. Однако, к сожалению, в группах высокого риска современные препараты применяются непозволительно редко [11,12], что связано с недостаточными знаниями преимуществ β -АБ по сравнению с другими антиишемическими (антиангинальными) препаратами. Между тем, современные высокоселективные препараты весьма эффективны как в отношении ликвидации приступов стенокардии, так и предупреждении повторных острых ишемических синдромов. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований показал, что длительный прием β -АБ приводит к дополнительному снижению риска смерти и развитию повторного ИМ у больных, ранее уже перенесших ИМ и принимающих АСК и ИАПФ [13].

Одна из причин сдержанного применения β -АБ — переоценка врачами противопоказаний, а также боязнь развития побочных эффектов, в частности, брадикардии. К сожалению, при лечении СС врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС ≤ 60 уд./мин) как проявление побочного и весьма нежелательного явления. В результате больные получают так называемую “субоптимальную терапию”. Пациент и врач думают так: “назначен нужный препарат, ЧСС с 85-90 уд./мин снизилась до 70-75 уд./мин, приступы стенокардии стали реже”. Однако в такой ситуации полного избавления от приступов стенокардии не происходит и такая терапия не может быть признана удовлетворительной.

Между тем, в ряде исследований было показано, что неполная ликвидация приступов стенокардии ухудшает отдаленный прогноз больных ИБС. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [14] показано, что при полной ликвидации ишемических эпизодов выживаемость пациентов до так называемого первого “события” в 1,5 раза выше, нежели при неполном устранении ишемических приступов. В отечественном исследовании [15] было убедительно показана связь выживаемости больных ИБС в зависимости от имеющейся у них ЧСС. Поэтому большой ошибкой является использование малых доз β -АБ, назначение их реже, чем нужно, а также их отмена при ЧСС в покое ≤ 60 уд./мин. Одной из причин этого, как справедливо отмечает Марцевич С.Ю. [16], является нежелание врачей следовать существующим клиническим рекомендациям, являющимся во всем мире эталоном лечения тех или иных заболеваний.

К сожалению, в реальной клинической практике не всегда удается достичь целевых величин ЧСС. Даже современные высокоэффективные β -АБ в дозах, позволяющих снизить ЧСС до целевых величин, могут иметь побочные действия в виде немотивированной слабости и гипотонии, плохой переносимости, брадикардии. Остальные побочные эффекты, приписываемые β -АБ, — влияние на липидный и углеводный обмены, на бронхиальную проходимость, эректильную функцию, современным препаратам (бисопролол, небиволол, карведилол, метопролол сулкат) свойственны в меньшей степени. Эти побочные эффекты обычно наблюдаются при назначении препаратов 1-й генерации и препарата 2-й генерации — гидрофильного атенолола.

Тем не менее, возникает вопрос: возможно ли получить целевые величины ЧСС при назначении современных препаратов в случаях, когда индивидуальные особенности пациента не позволяют это сделать? В настоящее время это вполне достижимо в связи с появлением нового класса препаратов, представителем которых является ивабрадин (Кораксан®, группа “Сервье”, Франция), — I_f ингибитор ионных потоков избирательного действия, обладающий пульс-урежающим эффектом и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость. Ивабрадин специфически связывается с f -каналами клеток синусового узла и, таким образом, снижает ЧСС, что сопровождается антиангинальным эффектом.

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих, что ивабрадин способен снижать риск коронарных осложнений. Так в исследовании BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] 10917 больных ИБС (стабильная стенокардия) с

ЧСС ≥ 70 уд./мин получали в течение 2 лет ивабрадин в дозах 10-15 мг/сут. сверх ранее назначенной антиангинальной терапии, включавшей, кроме всего прочего, β -АБ (87% как в группе больных, принимавших ивабрадин, так и в группе лиц, получавших плацебо). Большинство больных (88%) ранее перенесли ИМ (после последнего ИМ прошло в среднем 6 лет), у 52% пациентов ранее были выполнены процедуры по реваскуляризации миокарда, 71% больных имел в анамнезе АГ. Исследование BEAUTIFUL включало большое количество пациентов с СД. Таким образом, пациенты в исследовании BEAUTIFUL имели высокий риск ССО, что потребовало назначения мощной многокомпонентной превентивной терапии. В данном исследовании, впервые в практике клинических исследований, предшествующая терапия была подобрана в полном соответствии с современными рекомендациями: 87% принимали β -АБ (наиболее часто использовались метопролол, карведилол и бисопролол), 90% — препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему: ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антиагреганты — 94%, липид-снижающую терапию — 76%. Предшествующая терапия включала также диуретики — у 55% пациентов, АК — у 12%, причем в группе не принимавшей β -АБ, частота была выше — 23%, за счет недигидропиридиновых АК — верапамила и дилтиазема. Ситуация с дозировками β -АБ в исследовании BEAUTIFUL была сходной с данными в исследовании EURO HART SURVEY. Средние дозы β -АБ составили всего 43% от максимальных, что было связано, в первую очередь, с побочными эффектами лечения. Эти данные отражают реальную клиническую ситуацию и потребность в комбинированной пульс-урежающей терапии с целью достижения целевого уровня ЧСС в покое — 55-60 уд./мин.

Данное исследование позволило однозначно ответить на важнейшие вопросы: возможно ли с помощью ивабрадина улучшить прогноз пациентов со СС, безопасно ли сочетание ивабрадина с другими пульс-урежающими препаратами, в частности β -АБ. Исследование BEAUTIFUL показало, что пациенты с ЧСС ≥ 70 уд./мин имеют существенно более высокий риск ССО, даже если им проводится оптимальная рекомендованная терапия: β -АБ, ИАПФ, статины, антиагреганты. Риск сердечно-сосудистой смертности у них выше на 34%, риск развития ИМ — на 46%, риск развития СН — на 56%, необходимость в реваскуляризации — на 38%.

В подгруппе у пациентов с ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин (всего 5392 пациента, которые принимали ивабрадин в средней дозе 6,64 мг 2 раза в сут.), урежение ЧСС по сравнению с плацебо составляло через 6, 12, 18 и 24 мес. терапии — -9,0 уд./мин, -7,9 уд./мин, -7,5 уд./мин и -6,9 уд./мин, соответственно. Такое дополнительное снижение

ЧСС в подгруппе пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд./мин, привело к достоверному снижению риска любых коронарных осложнений на 22% (и это у пациентов, исходно находившихся на мощной антиангинальной терапии). Дополнительное назначение ивабрадина снизило риск фатального и нефатального ИМ на 36% ($p=0,001$), а также потребность в реваскуляризации сердца на 30% ($p=0,016$) всего за 2 года лечения. Что касается первичной конечной точки, то не было получено достоверных различий между контрольной группой и группой больных, дополнительно принимавших ивабрадин. Однако следует отметить, что первичная конечная точка была комбинированной и включала в себя сочетание таких исходов как смерть вследствие сердечно-сосудистой причины, госпитализации в связи с острым ИМ и госпитализации в связи с появлением или ухудшением течения ХСН. Недавно был представлен post-hoc анализ влияния ивабрадина у части больных исследования BEAUTIFUL, у которых в начале исследования была, так называемая, “ограничивающая” стенокардия, под которой понимают наличие у больного приступов стенокардии, лимитирующих физическую активность (всего таких пациентов в исследовании было 1507 (13,8%) из 10917, из них у 712 лиц ЧСС была ≥ 70 уд./мин [18]. Наличие “ограничивающей” стенокардии сильно влияет на качество жизни больных стабильной формой ИБС и может существенно влиять на прогноз. Повышенный риск смерти у таких больных сравним с такими ФР как СД, возраст, наличие СН. В данном post-hoc исследовании популяцию больных исследования BEAUTIFUL поделили по признаку наличия “ограничивающей” стенокардии с помощью функциональной классификации (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Эти больные соответствовали II и III ФК NYHA, стенокардия по классификации Канадской ассоциации кардиологов соответствовала II и III ФК. Частота назначения сердечно-сосудистых препаратов была достаточно высокой, так β -АБ получали 90% пациентов, однако не все больные принимали целевую дозу. Процент больных, получавших, как минимум, половину целевой дозы, колебался в пределах 33-79% (метопролол тартрат и сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол). Основными причинами приема низкой (не целевой) дозы β -АБ были слабость, гипотония, головокружение, усиление симптомов СН, сексуальная дисфункция. Средняя доза ивабрадина в субпопуляции больных с “ограничивающей” стенокардией составила 6,46 мг 2 раза в сут. В группе больных с “ограничивающей” стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин ивабрадин снижал ЧСС в покое в среднем на 15,3 уд./мин. Наблюдалось снижение госпитализаций по поводу фатального

и нефатального ИМ на 73%, а необходимость в коронарной реваскуляризации на 59%. В этой группе больных на 31% снизился риск конечной комбинированной точки, чего не удалось достигнуть в общей популяции пациентов в исследовании BEAUTIFUL.

Таким образом, если терапия β -АБ в качестве вторичной профилактики у больных ИБС, будь то СС или ранее перенесенный ИМ, оказывается недостаточно эффективной, в связи с недостаточным антиишемическим действием

препарата, побочными эффектами и невозможностью довести ЧСС до целевых величин, то добавление к терапии ивабрадина может существенно улучшить клинический эффект. Кроме выраженного улучшения клинического течения заболевания, при назначении ивабрадина можно рассчитывать на значимое снижение риска ИМ как в популяции пациентов с ЧСС в покое >70 уд./мин, так и в популяции пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии независимо от уровня ЧСС.

Литература

1. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 74: 226-31.
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР—Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. Леч врач 2004; 7: 66-70.
4. Кокурина Е.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Бочкарева Е.В. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. Кардиоваск тер профил 2004; 6(2): 81-6.
5. Guidelines on management of stable angina pectoris — executive summary: The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6: Приложение 4.
7. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). The Lancet. Published online September 1, 2003, 1-7.
8. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР—Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
9. Лупанов В.П., Агеев Ф.Т. Стратегия ведения и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца в стационаре и амбулаторных условиях. Сердце 2004; 3(2): 56-66.
10. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце 2004; 3: 130-6.
11. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-блокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца. Тер архив 2007; 3: 92-6.
12. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактики ишемической болезни сердца. Сердце 2005; 1: 32-5.
13. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R, et al. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 338: 489-97.
14. Von Armin. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. JACC 1996; 28: 20-4.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45-50.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Возможно ли воспроизвести достижения доказательной медицины в реальной клинической практике? Кардиоваск тер профил 2008; 3: 4-7.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372: 817-21.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30: 2337-45.

Поступила 04/12-2009

Антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца

О.В. Ермакова*, Е.В. Кокурина, Н.Г. Кучерявая, Е.В. Бочкарева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии.
Москва, Россия

Anti-platelet therapy in coronary heart disease

O.V. Ermakova*, E.V. Kokurina, N.G. Kucheryavaya, E.V. Bochkareva

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Применение новой отечественной формы ацетилсалициловой кислоты (АСК) препарата Асколонг может существенно увеличить приверженность пациентов длительной антиагрегантной терапии. Асколонг в дозе 12,5 мг при его трансмукозном поступлении из полости рта в системное кровообращение практически не оказывает отрицательного действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, являющегося основной причиной отказа больных от лечения многими пероральными формами АСК. Асколонг обладает таким же антиагрегантным действием, как и современный кишечнорастворимый препарат АСК ТромбоАСС, содержащий в 8 раз большую, чем асколонг дозу АСК и оказывающий раздражающее действие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны у 40% больных.

Ключевые слова: новые формы ацетилсалициловой кислоты, антиагрегантный эффект, побочные явления, Асколонг.

A new, produced in Russia, form of acetylsalicylic acid (ASA), Askolong, could substantially improve patients' compliance to long-term anti-aggregant therapy. Oral Askolong (12,5 mg) is absorbed via oral mucosa and does not cause gastrointestinal adverse effects, which are the main reason for treatment discontinuation in patients prescribed most oral ASA forms. Askolong demonstrates anti-aggregant effects similar to those for intestinally absorbed ASC medication ThromboASS. The latter dose of ASA is eight times higher, and gastrointestinal adverse effects are registered in 40% of the patients.

Key words: New forms of acetylsalicylic acid, anti-aggregant effect, adverse effects, Askolong.

Современное состояние проблемы

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в настоящее время является широко используемым и, возможно, наиболее полно изученным лекарственным средством в мире. Несмотря на более чем 100-летний период применения этого препарата в медицинской практике, еще далеко до раскрытия его полного терапевтического потенциала и механизма действия. В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена целесообразность назначения АСК самым разным категориям больных [12,13], однако спектр показаний для ее применения по-прежнему расширяется, хотя вопрос об оптимальных дозах АСК остается открытым с позиций эффективности и безопасности. Продолжается

поиск новых лекарственных форм АСК, использование которых могло бы существенно снизить ее отрицательное воздействие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны.

Механизм действия и клиническая эффективность АСК

Роль тромбоцитов в первичном гемостазе

Пусковая роль тромбоцитов в первичном гемостазе обусловлена их функциональной активностью, что предполагает способность тромбоцитов совершать ряд закономерных, последовательных и взаимообусловленных превращений — адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения. Рассматривая эти факторы в качестве ключевых, нельзя не упомянуть о другой, не менее

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: ekokurina@gnicpm.ru
Тел.: 8(495)621-62-23, факс: 8(495)627-03-05

[Ермакова О.В. (*контактное лицо) — мл. н.с. лаборатории оптимизации медикаментозной профилактики в первичном здравоохранении отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Кокурина Е.В. — вед. н.с., Кучерявая Н.Г. — ст. н.с., Бочкарева Е.В. — руководитель лаборатории].

важной, функции тромбоцитов, опосредованно влияющей на этот процесс. Тромбоциты в настоящее время рассматриваются как клетки, активно синтезирующие гуморальные факторы, воспалительные медиаторы, причем сам процесс воспаления может способствовать локальному тромбозу, который в свою очередь усугубляет воспаление. Противовоспалительная стратегия может лимитировать тромбообразование также как и антитромботическая терапия (АТТ) способна уменьшать воспалительный процесс в стенках сосудов, прерывая сформировавшийся порочный круг. В связи с этим можно предположить, что ряд противовоспалительных препаратов может обладать также и антиагрегантным механизмом действия.

Механизм тромбообразования

Тромбообразование представляет собой сложный многоэтапный процесс, реализующийся тремя взаимодействующими между собой компонентами: эндотелием стенок кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментами системы [5,18].

Тесная связь между интимой кровеносных сосудов и тромбоцитами способствует объединению их в общий механизм — сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Его же обозначают как первичный гемостаз, выполняющий ведущую роль в начальной остановке кровотока в зоне микроциркуляции (МЦ) [20]. Формирование фибриновых сгустков происходит и обозначается как вторичный коагуляционный гемостаз. Он начинается на основе первичного и следует за ним. Благодаря вторичному гемостазу образуется красный кровяной тромб, состоящий, главным образом из фибрина и форменных элементов крови. Он обеспечивает окончательную остановку кровотечения из поврежденных сосудов [7,26].

Установлено, что антиагрегационные свойства стенки сосудов обеспечиваются различными механизмами, основным из которых является выработка эндотелиальными клетками вазоактивного простагландина — простациклина (PGI_2) [1].

В настоящее время известно, что PGI_2 синтезируется в эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты вследствие активации целого ряда внутриклеточных ферментов, в первую очередь циклооксигеназы (ЦОГ) [4]. Основные механизмы действия PGI_2 заключаются в локальной вазодилатации и мощном антиагрегантном влиянии на тромбоциты. Физиологическая роль этих механизмов заключается в предотвращении тромбоцитарных наслоений вне зоны повреждения эндотелия сосудов [1,4].

Биологическое действие PGI_2 направлено на уравновешивание агрегантных и вазоконстриктивных механизмов, связанных с активацией тромбоцитов и выделением простагландина — тромбоксана A_2 (TxA_2). TxA_2 является физиологическим антагонистом PGI_2 . Он обладает мощным вазоконстриктивным действием, особенно на коронарные артерии (КА) и известен как сильнейший индуктор агрегации тромбоцитов (АТр),

стимулирующий все ее фазы и делающий последнюю необратимой [4].

Вирхов Р. (1856) выделил три основных патологических процесса, необходимых для развития тромбоза: повреждение сосудистого эндотелия, активация механизмов свертывания крови и нарушение гемодинамики [28,29].

Пусковую роль в процессе артериального тромбообразования играет повреждение стенки кровеносных сосудов, вследствие чего тромбоциты вступают в контакт с незащищенными микрофибриллами коллагена из глубоких слоев сосудистой стенки. Кровяные пластинки набухают и приклеиваются (адгезируют). Главным стимулятором адгезии служит коллаген. Адгезия тромбоцитов к коллагену не связана с TxA_2 и PGI_2 , или факторами, влияющими на их продукцию. Адгезия тромбоцитов — это первый этап в развитии тромба [14].

Параллельно адгезии протекает процесс АТр — набухание и склеивание их между собой с образованием отростков и наложением агрегатов на участок повреждения сосуда. К индукторам АТр относятся: коллаген, тромбин, TxA_2 , аденозиндифосфат (АДФ), гемодинамические факторы, фибриноген, катехоламины, серотонин, вазопрессин, плазмин, бактерии, вирусы, раковые клетки и др. Механизм внутрисосудистой АТр определяется спецификой действия индукторов агрегации, их способностью стимулировать различные фазы агрегационного процесса [11,22,38].

Таким образом, процесс формирования тромбоцитарной пробки состоит из трех основных этапов: этап первичной адгезии тромбоцитов к эндотелиальным структурам сосудистой стенки; этап обратимой, а затем необратимой АТр с фиксацией агрегатов на первично адгезировавших кровяных пластинках с образованием тромбоцитарной пробки; заключительный этап, который характеризуется утратой тромбоцитами их клеточной обособленности, слиянием их друг с другом и образованием вязкого, гомогенного, непроницаемого для крови и плазмы тромбоцитарного тромба.

Свертывание крови представляет собой ферментативный процесс, осуществляемый путем последовательной активации факторов свертывания плазмы в их тесной взаимосвязи с тромбоцитами. Он может ускориться либо путем активации собственно свертывающей системы (внутренней), либо благодаря высвобождению тканевого тромбопластина (внешняя система). Далее процесс свертывания продолжается общим путем до образования фибрина [41,49].

Собственно свертывающая система стимулируется адсорбцией фактора XII на инородной поверхности (коллагене). Затем происходит последовательная активация XII, XI, IX, VIII факторов свертывания, участвующих только во внутреннем механизме активации. Образующийся комплекс из VIII и IXa факторов приводит к активации X фактора. Для максимальной скорости этого превращения необходимы фосфолипиды

(ФЛ) из агрегированных тромбоцитов и ионы кальция (Ca^{2+}) [8,30,44].

Внешняя система начинает свое действие с высвобождения тканевого тромбопластина (ТТП), смеси белка с ФЛ, что приводит к активации VII фактора. Вместе с Ca^{2+} , ФЛ и ТТП фактор VII участвует в активации фактора X [29,43].

Существуют определенные отличия механизмов формирования тромбов в артериальном и венозном руслах. В формировании артериального тромбоза важную роль играет сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, активирующийся в ответ на повреждение эндотелия, в то время как в формировании венозного тромбоза ведущее значение принадлежит плазменному гемостазу, нарушению гемодинамики в ответ на повреждение клапанного аппарата и нарушение тонуса вен [37].

Применение АСК, обладающей выраженным блокирующим влиянием на ЦОГ активность тромбоцитов, возможно, более эффективно у больных с артериальным тромбозом и тромбоэмболией (ТЭ). Наличие общих механизмов тромбообразования, свидетельствует о возможности применения АСК и при венозных тромбозах, но с меньшей эффективностью [9].

Агрегация тромбоцитов и противотромботическое действие АСК

Известно, что противотромботические свойства АСК связаны с угнетением функциональной активности тромбоцитов [50]. Практически все функции тромбоцитов реализуются в процессе адгезии и агрегации. Процесс агрегации кровяных пластинок состоит из ряда сменяющихся фаз. Под действием индукторов агрегации происходит обратимое изменение формы тромбоцитов. Последние из дисковидных становятся овоидными с многочисленными псевдоподиями. Изменение формы активированных тромбоцитов происходит вследствие внутреннего сократительного релаксационного феномена, обусловленного увеличением содержания в цитоплазме клеток ионизированного Ca^{2+} , активирующего контрактильные белки кровяных пластинок [46].

После изменения формы клеточная мембрана тромбоцитов становится очень податливой и может вступать в тесный контакт с соседними клетками. Тесные клеточные взаимоотношения необходимы для формирования тромбоцитарного агрегата.

На мембране тромбоцита расположено несколько специфических рецепторов, с которыми взаимодействуют индукторы агрегации. Предполагается, что на первом этапе все индукторы действуют однотипно: после образования комплекса индуктор-рецептор внутрь клетки передается сигнал, активирующий фосфорилирование, мобилизацию в цитоплазму ионов Ca^{2+} и деформацию клеток. Происходит множество одновременных взаимодействий между клеточными мембранами, приводящих к первичной АТр. Предполагается, что в процессе агрегации между клетками образуется мостик, состоящий из фактора

Виллебрандта, АДФ, Ca^{2+} . В роли кофакторов агрегации выступают белки, имеющие фибриллярную структуру, в частности фибриноген и коллаген [22,38].

Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме стимулирует не только сократимость, но и активность тромбоцитарного фермента — фосфолипазы A_2 . Последняя, расщепляя фосфолипидные мембраны, приводит к высвобождению жирных кислот (ЖК), главным образом арахидоновой. Эта кислота является субстратом для фермента ЦОГ. ЦОГ, содержащаяся как в стенке сосуда, так и в тромбоцитах, превращает арахидоновую кислоту в эндопероксид. Дальнейшее превращение эндопероксида зависит от его локализации. В неповрежденной сосудистой стенке эндопероксид будет превращаться в PGI_2 и препятствовать распространению тромбоцитарного агрегата. В месте повреждения, напротив, он будет превращаться под действием тромбоцитарного фермента в TxA_2 , оказывающий мощный проагрегантный и вазоконстриктивный эффект [5,36].

В процессе первичной АТр происходит высвобождение из клеток биологически активных веществ (серотонина, адреналина, гистамина, ФЛ и белков с прокоагулянтной активностью, В-тромбоглобулина и др.) и синтез TxA_2 . Выделившиеся при первичной АТр TxA_2 и другие биологически активные вещества стимулируют вторичную АТр. Стабилизация клеточных агрегатов происходит вследствие полимеризации фибрина при активации тромбина. До этой стадии АТр является обратимой [36,43].

Одним из существенных механизмов регулирования взаимодействия между тромбоцитами и эндотелиальными клетками стенки сосудов является существующее в физиологических условиях динамическое равновесие между PGI_2 и TxA_2 . Механизм действия TxA_2 связывают с угнетением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и выделением из тромбоцитов АДФ [49]. Синтез TxA_2 происходит в основном в тромбоцитах, однако имеются данные, что небольшое его количество образуется практически во всех сосудах, фибробластах легких, макрофагах, микросомах радужной оболочки глаза [36,43].

В последние годы было высказано предположение, что PGI_2 и TxA_2 , действуя разнонаправленно, обеспечивают в организме физиологический баланс, который определяет нетромбогенность неповрежденной сосудистой стенки и образование гемостатической пробки при повреждении сосудистого эндотелия, одновременно препятствуя чрезмерному нарастанию тромбоцитарной массы. Иными словами система TxA_2 – PGI_2 определяет активность тромбоцитов и их взаимоотношение со стенкой сосудов [5]. Нарушению этого баланса придается большое значение в происхождении микроокклюзии и изменении тонуса КА при ишемической болезни сердца (ИБС) и развитии инфаркта миокарда (ИМ) [17].

Показано, что при атеросклеротическом поражении сосудов у больных ИБС, в частности при наличии

нестабильной стенокардии (НС), острого ИМ (ОИМ), снижается синтез PGI_2 , уменьшается количество рецепторов PGI_2 на тромбоцитах и повышается уровень TxA_2 в крови периферических вен и коронарного синуса [19]. Высказывают предположение, что уменьшение синтеза PGI_2 и повышение концентрации TxA_2 служат важными факторами тромбоцитарной окклюзии и спазма КА — одним из ведущих механизмов развития острой коронарной недостаточности [2].

Оценивая современные данные о механизмах сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия, можно прийти к заключению о ключевой роли фермента ЦОГ как в активации тромбоцитов за счет синтеза TxA_2 , так и в антиагрегантной защите эндотелия за счет синтеза PGI_2 . Сделанный вывод имеет важное значение для понимания механизма действия АСК.

Широкое применение АСК основывается на ее жаропонижающем, болеутоляющем и противотромботическом действии. Все механизмы этих процессов, так или иначе, связаны с угнетением синтеза простагландинов. Основным механизмом действия АСК является необратимое ацетилирование и, тем самым, постоянная инактивация ЦОГ, которая превращает арахидоновую кислоту в циклические эндопероксиды PGG_2 и PGH_2 . Таким образом предотвращается их дальнейшее превращение в 5 простагландинов (PGI_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 , PGE_2 и TxA_2), являющихся конечными продуктами каскада арахидоновой кислоты. Угнетением синтеза перечисленных простагландинов объясняется развитие анальгетического, гипотермического и антиагрегантного эффектов АСК [50].

При ССЗ наиболее часто развивается дисбаланс между PGI_2 и TxA_2 , действующих антагонистически на сосудистый тонус и АТр. Антиагрегантный механизм действия АСК в первую очередь связан с ацетилированием ЦОГ, угнетением синтеза TxA_2 . Тромбоцит, являясь безъядерной клеткой, не обладает способностью вновь синтезировать ЦОГ, а необратимая блокада ЦОГ приводит к тому, что тромбоциты, в оставшееся время своей жизни (7–10 дней) теряют способность инициировать вазоспастические реакции и участвовать во вторичной, гидродинамически прочной агрегации [17]. Лишь новые, молодые тромбоциты, поступающие из костного мозга в систему кровообращения, обладают функциональной способностью в полном объеме. Следовательно, уже при первом контакте с АСК происходит необратимое ингибирование ЦОГ тромбоцитов, блокирующее синтез TxA_2 и вызывающее торможение вазоконстрикции и вторичной АТр. Необратимый характер ингибирования ЦОГ послужил поводом для возобновления дискуссии об оптимальной кратности приема АСК для поддержания эффективного противотромботического действия. На практике для этих целей АСК наиболее часто назначается 1 раз в сутки [24]. Вместе с тем, высказываются мнения о необходимости более редкого (1 раз в несколько дней) применения АСК (Аспирин), учитывая необратимость процесса ингибирования ЦОГ и замедленную смену тромбоци-

тарного пула [30]. Вероятно, частота приема Аспирин в противотромботических целях должна подлежать дальнейшему изучению.

В последние годы продолжает дискутироваться вопрос об оптимальной дозе АСК, необходимой для коррекции функциональных нарушений тромбоцитов. Эта проблема связана с влиянием АСК на эндотелий сосудов. Известно, что АСК также инактивирует ЦОГ и в эндотелии сосудистой стенки, препятствуя синтезу PGI_2 . В отличие от тромбоцитов, эндотелиальные клетки, содержащие ядро, могут восстановить синтез фермента ЦОГ и, следовательно, PGI_2 в течение нескольких часов после воздействия АСК. Следовательно, механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ тромбоцитов. Существует предположение, что влияние АСК на ЦОГ тромбоцитов более выраженное, чем на ЦОГ в сосудистом эндотелии [6].

В экспериментальных исследованиях было показано, что АСК в больших дозах может угнетать выработку в сосудистой стенке PGI_2 — активного ингибитора адгезии и АТр и, тем самым, способствовать развитию опасной ситуации. В небольших дозах препарат подавляет синтез TxA_2 и существенно не влияет на образование PGI_2 [33]. Проведенные ранее исследования показали, что не только АСК в дозе 125–300 мг/сут. эффективно ингибирует АТр, но и очень низкие дозы АСК от 20 до 40 мг/сут. вызывают полное подавление синтеза TxA_2 [32]. В пользу возможности применения небольших доз АСК свидетельствуют экспериментальные и некоторые клинические исследования, показавшие отсутствие корреляции между дозой препарата и анти-тромботическим эффектом. Таким образом, несмотря на результаты многоцентровых исследований, вопрос об оптимальной дозе АСК для профилактики артериальных тромбозов и эмболий продолжает оставаться до конца неясным.

Профилактика ССЗ при лечении антиагрегантами

В настоящее время накоплен большой опыт клинических испытаний, доказавших эффективность АСК в предотвращении ТЭ осложнений [45]. В этих исследованиях изучали профилактическое или терапевтическое применение АСК при различных коронарных, мозговых и периферических циркуляторных нарушениях, обусловленных стенозированием или ТЭ окклюзией соответствующих сосудов. Среди них ИБС, стенокардия, ИМ, транзиторные нарушения мозгового кровообращения (ТНМК), инсульт (МИ), окклюзивные поражения периферических артерий, постоперационные тромбозы. В этом обзоре будет рассмотрена роль АСК в первичной и вторичной профилактике ИБС.

Вторичная профилактика ССЗ: эффективность и переносимость АСК в сравнении с другими антиагрегантами

Мета-анализ, выполненный в 1994г Международным комитетом по анализу испытаний антитромбоци-

тарных препаратов [10], включивший 142 исследования по вторичной профилактике у > 73 тыс. больных с атеросклеротическим поражением различной локализации, показал, что терапия антиагрегантами на ~ 25% снижает риск развития ИМ, МИ и сосудистой смерти. Атеросклеротический процесс поражает одновременно несколько сосудистых областей, поэтому направленность действия аспирина не ограничивается влиянием только на один орган или систему, а имеет весьма широкое воздействие на различные клинические проявления атеротромбоза. Вместе с тем этот мета-анализ оставил недостаточно изученными вопросы об эффективности терапии антитромбоцитарными препаратами у некоторых групп пациентов высокого риска: с мерцательной аритмией (МА), стабильной стенокардией, периферическим сосудистым поражением.

Результаты последнего крупного мета-анализа, опубликованного в январе 2002г [13], проведенного Оксфордской группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов и охватившего 287 исследований > 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показали, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального ИМ на одну треть, нефатального МИ на одну четверть, сосудистую смертность на одну шестую.

Снижение абсолютного риска развития сосудистых осложнений при терапии антитромбоцитарными препаратами на протяжении 2 лет среди лиц, перенесших ИМ, составляет: 36 на 1 тыс. пациентов; у больных ОИМ, лечившихся в течение 1 мес. — 38 на 1 тыс.; у пациентов, перенесших МИ или ТНМК и лечившихся в течение 2 лет — 36 на 1 тыс.; у лиц с острым МИ, принимавших АСК в течение 3 нед. — 9 на 1 тыс.; у пациентов с высоким риском (стабильная стенокардия, периферический атеросклероз, МА), получающих АСК в течение 2 лет — 22 на 1 тыс. [13].

Было показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут.) также эффективно, как и средних (160–325 мг/сут.) или высоких доз (500–1500 мг/сут.), хотя подчеркивается, что в ряде “острых” ситуаций начальная доза должна быть не ≥ 150 мг [13].

Мировой опыт, основанный на результатах многочисленных исследований, свидетельствует, что назначение Аспирина пациентам с различными клиническими проявлениями атеросклеротического поражения: при НС, с ОИМ как Q-ИМ, так и неQ-ИМ, ишемическим МИ, больным после перенесенного ИМ, МИ и ТНМК, аортокоронарного шунтирования, баллонной ангиопластики, при периферическом сосудистом поражении, стабильной стенокардии позволяет снизить количество тромботических осложнений.

Аспирин блокирует лишь путь активации тромбоцитов, связанный с ингибированием ЦОГ. В последние годы появились новые пероральные препараты, ингибирующие АДФ-зависимую активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — тииенопиридины. Результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to

prevent Recurrent Events) показали, что комбинация представителя тииенопиридинов — клопидогрела и Аспирина, имеет преимущество у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в частности, у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) на электрокардиограмме (ЭКГ) по сравнению с монотерапией Аспирином, на фоне введения гепарина [16].

Применение антиагрегантов в первичной профилактике ССЗ

После того, как была установлена положительная роль Аспирина во вторичной профилактике ССЗ, были предприняты усилия по изучению его эффективности при первичной профилактике. Для этого в 80–90-х годах прошлого века были организованы два крупных проспективных исследования, в которых Аспирин длительное время назначали лицам без каких-либо предшествующих ССЗ. Первое исследование проводилось в США среди 22 тыс. врачей, мужчин в возрасте 40–84 лет, срок наблюдения составил 5 лет, доза Аспирина — 325 мг/сут. через день [42]. Исследование было двойным слепым и плацебо-контролируемым. Второе исследование было проведено в Англии среди > 5 тыс. врачей, мужчин в возрасте 50–78 лет, срок наблюдения — 6 лет, доза Аспирина составила 500 мг/сут. [31]. Две трети исследуемых получали Аспирин, одна треть — нет. В первом исследовании риск развития нефатального ИМ достоверно снизился на $44\pm 9\%$, а во втором на $3\pm 9\%$ ($p < 0,05$). В обоих исследованиях общая сердечно-сосудистая смертность достоверно не изменилась, а риск развития геморрагического МИ повысился на 19 ± 15 и $13\pm 24\%$ соответственно.

В 1998г были опубликованы результаты исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study) [21], в котором изучали возможность применения малых доз у больных с артериальной гипертензией (АГ) при условии достижения нормального уровня диастолического артериального давления (ДАД). Исследование было двойным слепым и плацебо-контролируемым. Назначение Аспирина уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, МИ, сердечно-сосудистая смерть) на 15%, ИМ на 36%. Количество фатальных геморрагических осложнений было одинаковым в группах Аспирина и плацебо.

На основании полученных данных Европейским обществом кардиологов в 1998г был сделан вывод о целесообразности использования Аспирина для первичной профилактики лицами с ФР развития ССЗ, за исключением пациентов с плохо контролируемой АГ [48].

Вопрос о целесообразности применения Аспирина в качестве средства первичной профилактики ИБС у женщин среднего и пожилого возраста остается открытым. В 2005г опубликованы итоги исследования Women's Health Study, в котором приняли участие ~ 40 тыс. здоровых женщин в возрасте ≥ 45 лет [34]. В течение ~ 10 лет сравнивали результаты терапии Аспирином

в дозе 100 мг/сут. через день и плацебо. Риск комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и МИ, смерть от сердечно-сосудистых причин) снизился недостоверно на 9% ($p=1,13$). В то же время лечение Аспирином привело к снижению риска основных сердечно-сосудистых исходов на 26%, ишемического МИ на 30% и ИМ на 34% у женщин в возрасте ≥ 65 лет. Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе Аспирина была выше, чем в группе плацебо — 4,6% и 3,8% соответственно. Полученные данные подтверждают эффективность аспирина в первичной профилактике ССО у здоровых женщин, особенно в возрасте > 65 лет.

На основании данных Американской ассоциации по изучению роли Аспирина в первичной профилактике ССЗ был сделан вывод о целесообразности приема Аспирина пациентами при наличии ФР ССЗ, включая мужчин > 40 лет, женщин в постменопаузе и более молодых пациентов при наличии у них АГ, СД и курения. Эффективная доза Аспирина для первичной профилактики может составлять 75 мг/сут. [13].

Таким образом, учитывая более чем 100-летний опыт применения, Аспирин остается наиболее доступным и широко используемым как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ в качестве антиагрегантного препарата.

Побочные эффекты АСК

Представленные выше данные показывают, что применение АСК с целью вторичной профилактики у больных ИБС оказывает благоприятное влияние на прогноз жизни. Вместе с тем, длительное ее назначение с этой целью часто ограничивается возникающими побочными действиями.

Неблагоприятное воздействие АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта

Широко известная способность АСК улучшать прогноз жизни при ИБС позволяет считать ее одним из препаратов 1 ряда при этом заболевании. Однако специальные исследования, проведенные в 90-х годах прошлого века, выявили недостаточную частоту назначения препаратов АСК даже среди больных, выписывающихся из стационара после ИМ. Наиболее частыми причинами отказа от назначения АСК является ее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и слизистую оболочку 12-перстной кишки [39].

Повреждение слизистой оболочки под действием АСК происходит, с одной стороны, из-за прямого токсического действия вещества в результате его накопления в слизистой оболочке желудка, а, с другой стороны, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, в частности, цитопротекторных простагландинов PGE_2 и PGI_2 . Подавление желудочной ЦОГ уменьшает кровоток в слизистой оболочке и снижает синтез защитной слизи и образование бикарбоната. Блокада циклооксигеназного пути под действием АСК приводит к повышенной активации липооксиге-

назного пути синтеза арахидоновой кислоты, усилению синтеза лейкотриенов, которые обладают способностью повреждать слизистую оболочку. Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является следствием типичного побочного действия всех нестероидных противовоспалительных препаратов, зависящего от ингибирования ЦОГ — их механизма действия.

Желудочно-кишечную переносимость оральных форм АСК можно повысить путем изменения самой лекарственной формы. Например, микрокапсулированные формы меньше раздражают слизистую оболочку желудка, чем обычные таблетки АСК, т. к. в этом случае активный компонент высвобождается постепенно. Препараты, имеющие достаточную буферную емкость, также меньше раздражают желудок и, следовательно, лучше переносятся [24,36]. Еще более удачным методом повышения желудочной переносимости является покрытие таблеток АСК оболочкой, которая устойчива к действию желудочного сока и растворяется только в тонком кишечнике при уровне кислотности $\text{pH}-6-7$. Такие кишечнорастворимые формы АСК имеют гораздо меньше гастродуоденальных побочных действий. Это преимущество и было использовано в разработке таблеток Аспирина в энтеросолюбильной оболочке (ЭС) [27].

Однако проведенные испанскими учеными исследования доказали, что прием препаратов АСК в низкой дозе (75 мг/сут.) и таблеток со специальным кишечнорастворимым покрытием не гарантирует от опасных желудочно-кишечных кровотечений [10].

Геморрагические осложнения

Частое употребление АСК может увеличить время кровотечения. Это может быть серьезной проблемой при необходимости экстренной операции. Однако необходимо четко различать такие случаи и некоторые специфические процедуры, такие как, например, операции по шунтированию, чрескожная внутрисосудистая коронарная ангиопластика и другие хирургические операции на сосудах, при которых АСК показана для профилактики тромботической окклюзии сосудов.

Желудочно-кишечные микрокровоотечения с повышенной скрытой потерей крови с калом являются наиболее частым проявлением повышения тенденции к кровотечениям при употреблении АСК. Основным серьезным осложнением, не касающимся ЖКТ, является кровоизлияние в мозг.

Среди других последствий геморрагических осложнений, вызванных АСК, можно отметить повышенную тенденцию к развитию гематом после травмы, рецидивирующее носовое кровотечение и повышенную потребность в переливании крови как следствие повышенной кровоточивости. Это может наблюдаться и при использовании низких доз АСК (75 мг/сут.). В исследовании SALT (Swedish Aspirin Low-dose Trial) 1991 в группе АСК ($n=676$) желудочно-кишечные кровотечения (1,6% и 0,6%), внутричерепные кровоизлия-

ния (1,5% и 0,4%) и другие кровотечения (4,1% и 2,2%) отмечались значительно чаще, чем в группе плацебо ($n=684$). Аналогичные результаты были получены в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором больные также принимали АСК в дозе 75 мг/сут. [25,40].

После критического учета всех моментов риска и пользы на основе мета-анализа 46 рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, из которых 75% проводились с использованием АСК, было сделано заключение, что значительное снижение риска тромбоза гораздо более важно, чем небольшое повышение риска кровотечений. Аналогичное заключение было сделано в результате последующего мета-анализа 53 рандомизированных, контролируемых исследований, в которых для профилактики венозных тромбозов у больных после хирургических операций общего профиля, операций по поводу травм и ортопедических процедур использовалась преимущественно АСК. Между группами АТТ и плацебо не было обнаружено различий в частоте смертельных кровотечений; в группе активного лечения было отмечено лишь некоторое повышение частоты кровотечений, требовавших переливания крови — 0,7% и 0,4% ($p=0,04$). Однако другие осложнения, связанные с кровоизлияниями, такие как, раневые гематомы, инфекция и необходимость повторных операций были более частыми в группе АТТ (7,8 и 5,6%) ($p=0,003$).

Сравнительная эффективность и безопасность применения различных форм АСК

Фармакокинетические исследования АСК получили новое качественное развитие в начале-середине 80-х годов прошлого века в связи с применением техники высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволившей, в отличие от применявшихся ранее фотометрических тестов, определять даже небольшие концентрации нативного препарата. До этого времени во многих исследованиях определялась концентрация салицилатов — метаболитов АСК. В настоящее время стал ясен неудачный выбор этого лабораторного показателя также и для контроля функции тромбоцитов, т. к. было убедительно показано, что салицилаты обладают низкой антиагрегантной активностью, а основное противотромботическое действие связано именно с неацетилированной АСК [35].

Пероральные формы АСК

Фармакокинетика и терапевтические свойства АСК, в частности возможные осложнения при ее применении, наиболее изучены при пероральном применении.

При приеме *per os* гидролиз АСК осуществляется главным образом в печени (80%) и в крови (20%) с образованием салициловой кислоты.

Деацетилирование АСК в печени — это основной метаболический путь, приводящий к необратимому снижению концентрации АСК в системной циркуля-

ции уже при первом прохождении препарата через печень (эффект первого прохождения). Это приводит к тому, что ЦОГ эндотелиальных клеток и, следовательно, выработка PGI_2 во всем постгепатическом кровообращении лишь в незначительной степени будет подвергаться воздействию АСК. Деацетилирование АСК при первом прохождении через печень приводит к тому, что ЦОГ периферических сосудов будет подвергаться действию более низких концентраций АСК.

За последнее десятилетие было проведено > 20 больших, многоцентровых исследований по профилактическому применению Аспирина у больных ССЗ. Следует отметить трансформацию взглядов на величину эффективной суточной противотромботической дозы Аспирина. Последняя с 1,5 г уменьшилась до 50–60 мг и даже 20 мг/сут. без существенного ущерба для антиагрегационного действия при длительном применении. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что именно при приеме АСК *per os* возникает наибольшее количество побочных осложнений.

Согласно литературным данным, побочные действия АСК дозозависимые и встречаются у 5–7% пациентов, принимающих препарат. В основном они связаны с раздражением слизистой ЖКТ при пероральном приеме препарата и с возможностью гиперэргических реакций.

Установлено, что аллергические реакции возникают в ответ на высокие, терапевтические (300–1300 мг/сут), низкие (20–300 мг/сут.) и даже ультранизкие (< 20 мг/сут.) дозы АСК. Они развиваются на фоне уже имеющихся аллергических заболеваний и аллергической предрасположенности, могут проявляться приступами бронхиальной астмы, вазомоторными ринитами, аллергическим отеком, кожными поражениями и анафилактическими сосудистыми реакциями.

Отрицательное влияние АСК на желудок проявляется как легкими осложнениями, заключающимися в появлении диспепсических расстройств, так и более тяжелыми: кровотечениями, эрозиями, изъязвлениями желудка. Диспепсические явления, связанные с достаточно высоким уровнем салицилиемии, быстро проходят при уменьшении дозы препарата. Геморрагические явления в 50% случаев настолько слабо выражены (потери крови при них не превышает 2–6 мг/сут.), что не имеет никакого практического значения. В патогенезе обильных геморрагий важная роль принадлежит внутренним предрасполагающим факторам. Наиболее часто встречаются геморрагии тромбоцитарно-сосудистого генеза и возникают, в основном, у лиц с врожденной или приобретенной неполноценностью МЦ гемостаза, а гипопротромбинемические кровотечения — при тяжелых поражениях печени, К-гиповитаминозе и одновременном назначении других препаратов, нарушающих синтез в печени II, VII, X факторов. Появлению желудочных кровотечений и язв способствует как предшествующие заболевания желудка, так и нарушения МЦ гемостаза. Эти осложнения описаны в 0,015%–0,010% соответс-

твенно, и встречается у лиц, регулярно принимавших АСК в больших дозах.

В механизме развития желудочно-кишечных осложнений доказана роль местного раздражающего действия АСК на слизистую оболочку пищеварительного тракта, через повреждение “слизистого барьера” желудка и уменьшение резистентности слизистой к соляной кислоте и пепсину.

Установлено, что местное раздражающее действие на слизистую ЖКТ объясняется, главным образом, плохой растворимостью препарата [47].

В последние годы делаются попытки избежать ulcerогенного действия АСК за счет новых способов введения препарата. В частности для этих целей разработаны так называемые энтеральные капсулы АСК, обеспечивающие постепенное всасывание препарата в кишечнике. Несмотря на меньшую биодоступность этого способа введения, у больных удается достигнуть выраженного антиагрегантного эффекта и защитить слизистую желудка от повреждения. Считают, что при применении энтеральных капсул угнетение ЦОГ в тромбоцитах также осуществляется больше в порտальной циркуляции, чем в системной.

Внутривенные и ректальные формы АСК

Большие надежды связывались с применением водорастворимых форм АСК, особенно при системном введении. В конце 80-х годов XX века была проведена серия исследований по сравнительной оценке фармакокинетики и фармакодинамики водорастворимых форм Аспирина при различных способах введения [15]. Эти исследования были выполнены преимущественно на экспериментальных животных и здоровых добровольцах. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что при системном, особенно в/в введении на протяжении сравнительно короткого времени (15-20 мин) в системной циркуляции достигается большая концентрация АСК, в 10-15 раз превышающая таковую при приеме per os. Несмотря на то, что в большинстве исследований было отмечено угнетение функциональной активности тромбоцитов и уменьшение активности TxA_2 , высказывалось гипотетическое предположение о нецелесообразности создания высокой концентрации АСК в системной циркуляции. К сожалению, эти исследования не получили своего дальнейшего развития на клиническом материале.

Несомненный интерес заслуживает предложение вводить Аспирин в организм с помощью ректальных капсул. При использовании этого способа предполагается избежать первичного печеночного метаболизма АСК и создать достаточно высокую концентрацию препарата в системной циркуляции, максимально приблизив к внутреннему пути введения. Последняя задача была успешно решена ВНИИ химии и технологии лекарственных средств (г. Харьков), где на основе водорастворимой соли АСК (ацетилсалициловая лизина) были созданы ректальные свечи препарата. К сожалению, фармакокинетические и фармакодинамические

исследования при ректальном введении АСК были проведены только на экспериментальных животных.

Трансдермальные и буккальные формы АСК

Перспективным, по-видимому, является создание трансмукозных и трансдермальных лекарственных форм АСК, при применении которых может происходить пролонгированное воздействие малых концентраций АСК на гемореологические показатели. Указанные препараты могли бы не только снизить частоту и выраженность побочных явлений АСК, касающихся, прежде всего ее неблагоприятного воздействия на ЖКТ, но и осуществлять селективное снижение способности тромбоцитов к агрегации. В США были опубликованы результаты изучения созданной трансдермальной формы АСК, содержащей 250 мг действующего вещества. После разового применения этой лекарственной формы в дозе 750 мг максимальная концентрация АСК в плазме крови достигалась через 3 ч и составляла в среднем всего 0,24 мкг/мл. Максимальный уровень концентрации салициловой кислоты достигался через 6-12 ч и составлял 0,79 мкг/мл. Было продемонстрировано относительно избирательное ингибирование ЦОГ тромбоцитов при сохранении синтеза PGI_2 .

В 2001г разрешена для применения в медицинской практике в качестве антиагреганта отечественная форма АСК — препарат Асколонг. Асколонг представляет собой биорастворимую пластинку, обладающую адгезивными свойствами, предназначенную для аппликации на десну. Это имеет существенное значение, т. к. в 36% случаев у больных ИБС отмечаются также признаки хронической ишемической болезни органов пищеварения (ХИБОП), которые определяются наличием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Пластинка содержит всего 12,5 мг активного вещества. Достаточно длительный период рассасывания пластинки обеспечивает пролонгированный характер трансмукозного поступления АСК в системное кровообращение, минуя деацетилирования АСК в печени. Асколонг обладает выраженным антиагрегантным эффектом как при однократном, так и регулярном применении. Отсутствие прямого негативного воздействия Асколонга на слизистую оболочку желудка и слизистую оболочку 12-перстной кишки, а также возможная эффективность при ХИБОП определяют перспективы его применения [3].

Рефрактерность к АСК

Термин “аспиринорезистентность” используется для описания невозможности Аспирина воздействовать на функцию тромбоцитов, которая определяется с помощью теста, изучающего агрегационную их способность. Также под этим термином понимают отсутствие подавления выработки TxA_2 в организме и невозможность профилактики тромботических осложнений у отдельных лиц на фоне приема АСК. Подобный феномен описан для клопидогрела, который принадле-

жит к группе тиенопиридинов и абсолютно отличается по механизму действия от Аспирина. Механизм этой “резистентности”, в основе которой лежит индивидуальная невосприимчивость Аспирина или клопидогрела, не ясен. Факт, что данный феномен может вводить в заблуждение при назначении и контроле АТГ.

Возможно, как освещается в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), имеет место наличие нескольких механизмов, которые могут объяснить случаи “аспирин-невосприимчивости”. Это преходящая экспрессия ЦОГ во вновь образующихся тромбоцитах (данный механизм требует дальнейшего изучения). Образование 8-iso-PGF2 α , являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, образуя связь с рецепторами к TxA₂. Резолвины, метаболиты ω -3-полиненасыщенных ЖК, образующихся в результате ацелирования ЦОГ-2 под действием АСК, оказывает противовоспалительное действие. Дефицит этих веществ может ослаблять терапевтический эффект АСК. Экстратромбоцитарные источники продукции TxA₂ также могут способствовать нечувствительности организма к малым дозам Аспирина. Фармакодинамика взаимодействия с другими группами анальгетиков (ибупрофен, напроксен), может понизить антитромбоцитарный эффект малых доз Аспирина. Например, ибупрофен может связываться с ЦОГ-1, меняя, таким образом, его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК. Резистентность к АСК может быть объяснена генетическими факторами — полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL (A1A2). Определенное значение в повышении тромбоцитарной готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллибранда, а также единичные полиморфизмы гена P2Y₁ [23].

Знание последних данных о факторах, влияющих на антиагрегантный эффект АСК или клопидогрела,

рекомендуется у определенной группы пациентов оценивать эффект антиагрегантов по тестам, определяющим функцию тромбоцитов.

Заключение

АСК является эффективным и наиболее часто используемым препаратом для лечения и профилактики ССЗ. По-прежнему ССЗ определяют структуру общей смертности населения. Смертность от ИБС составляет ~ 35-40% от всех причин смертности. Антитромбоцитарные препараты, в т.ч. аспирин, у больных с высоким риском окклюзивных поражений сосудов способствуют уменьшению показателей смертности, а также частоты развития нефатальных ИМ и МИ. У больных с низким риском эти препараты снижают только частоту развития нефатального ИМ. В отношении Аспирина было показано, что малые его дозы по антиагрегантной эффективности не отличаются от больших. Однако необходимость длительного применения АСК сопряжена с большей вероятностью проявления ее побочных действий. Их частота зависит от доз и лекарственной формы препарата. Уменьшение дозы АСК приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов, а также, по литературным данным, способствует восстановлению баланса между проагрегационной активностью TxA₂ и дезагрегационной активностью PGI₂. Для одновременного достижения антиагрегантного эффекта АСК и снижения ее побочных действий продолжается поиск новых лекарственных форм АСК и новых препаратов антиагрегантного действия. В 1997г был запатентован препарат Асколонг — новая отечественная лекарственная буккальная форма АСК, антиагрегантный эффект которой сопоставим с аналогичным действием широко применяемой кишечнорастворимой формы АСК.

Повышение эффективности и безопасности применения АСК может привести к более обнадеживающим результатам в контексте продолжительности жизни у больных ИБС, а также при массовой профилактике ССЗ.

Литература

1. Балуда В. П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в практике тромбозов. Кардиология 1988; 5: 103-5.
2. Касаткина Л.В., Владимиров С.С., Маркосян Р.А., Матвеева Л.С. Агрегационная способность тромбоцитов у больных ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом. Кардиология 1987; 7: 49-53.
3. Кокурина Е.В., Метелица В.И., Суслина З.А. и др. Перспективы развития новых лекарственных форм аспирина. Асколонг — пленочная форма для буккального применения. Тезисы докладов V Российского Национального Конгресса “Человек и лекарство”. Москва 1998; 494.
4. Малая Л.Т., Ефимов В.В., Ладный А.И. Роль простагландин-тромбоксановой системы в патогенезе атеросклероза. В сб. докл. IV Всесоюзный съезд кардиологов. Москва 1986; 14-5.
5. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы (пер. с англ. Кабаевой Е.В. под редакцией Бокарева И.Н.). Москва “Медицина” 1986; 333 с.
6. Хаташвили Н.С. Эриашвили В.М. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики. Москва 1982; 113-4.
7. Чазов Е.И., Смирнов В.Н. Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе. Москва 1983.
8. Чиряев Е.А., Левкин А.Н., Мухачев А. И., Бырышевский А.Ш. О регуляции агрегатного состояния крови на уровне самосборки фибрина. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: Тезисы докл симп. Москва 1987; 131.
9. Шабалов Н.П., Болотина Е.Д. Ацетилсалициловая кислота и функции тромбоцитов. Педиатрия 1984; 9: 29-30.
10. Abajo FJ, Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulation. BMC Clin Pharmacol 2001; 1: 1-9.
11. Anderson GH, Hellums JD, Moake J. Platelet response to shear stress: changes in serotonin uptake, serotonin release and ADP — induced aggregation. Thromb Res 1978; 13: 1039-47.

12. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46.
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration Group. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
14. Bushfield D, Tomich EG. Reduction of platelet adhesiveness by adenosine diphosphate and triphosphate. *Nature* 1967; 214: 1360-1.
15. Cerletti C. Biochemical Selectivity of Oral Versus Intravenous Aspirin in Rats. *Clin Invest* 1986; 78: 323-6.
16. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
17. Dalal I, Penny W, Sheridan D. Platelet aggregation during myocardial ischemia. In *proc. IX World Congr Cardiol* 1982; 1: Abstr. N. 506.
18. Fox KA. Thrombosis in myocardial infarction. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr. S-46.
19. Gallino A, Haeblerli A, Baur H. Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1985; 54(1): 155.
20. Gertz SD, Uretsky G, Wajsborg RS, et al. Endothelial cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction: relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 63: 476-86.
21. Hansson L, Zanchetti F, Carruthers, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
22. Hantagan RR. A study of the mechanism of platelet aggregation: fibrin and fibrinogen as cofactors. *Trombosis Haemostas* 1985; 54(1): 236.
23. Jefferson BK, Foster Jh, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *AM J Cardiol* 2005; 95: 805-8.
24. Jha S. Effect of variable doses of aspirin on platelet function. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 4: 269-70.
25. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahanmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
26. Kelton J, Carter C, Buchanan MR, Hirsh J. Thrombogenic effect of high dose aspirin in injury induced experimental venous thrombosis. *Clin Res* 1978; 26(3): 350 A.
27. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136.
28. Lotti T, Campanile G, Gheretich I. Endothelium-blood cell interactions in thrombosis. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl.): Abstr. S 56.
29. Mustard I, Kinglough—Rathbone R, Packham M. Mechanism in thrombosis. *Agents and actions* 1984; 15: 9-23.
30. Clagett PG, Russo M, Hufnagel H. Aspirin dosage and anti-thrombotic effect. *Trombosis Haemostas* 1979; 1(42): 60.
31. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin on British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
32. Pongvarin N. Low dose aspirin and its antithrombotic effect in ischaemic stroke patient. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(8): 421-6.
33. Preston F.E. Low – dose aspirin inhibits platelet and venous cyclooxygenase in men. *Thromb Res* 1982; 27: 477-84.
34. Ridker P, Cook N, Min Lee I, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352.
35. Roberts MS, McLeod LJ. Inhibition of Platelet Function by a Controlled Release Acetylsalicylic Acid Formulation – Single and Chronic dosing Studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 67-74.
36. Salvati P, Dho, Ukmar G. Additive antithrombotic effect of a thromboxane – synthase inhibitor associated to a fully effective dose of a Tx A2 – receptor antagonist; comparison with aspirin. *Thromb Haemostas* 1992; 65(Suppl.1): Abstr C 80.
37. Samama CM, Bonnin P, Bonneau M. Comparative arterial antithrombotic activity of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the pig. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr C 82.
38. Santos MT, Valles I, Aznar I. Role of red blood cells in the early stages of platelet activation by collagen. *Trombosis Haemostas* 1986; 54 (III): 376-81.
39. Schr r K. Aspirin. Thieme Stuttgart-New York 1992.
40. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *New Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
41. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
42. Valles J, Santos MT, Aznar J. Effect of aspirin on platelet – erythrocyte interactions induced by collagen. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr C 169.
43. Vandeplasche G, Hermans C, Van Gael L. Combined Tx A2 synthase / Pg H2 endoperoxide receptor antagonism limits myocardial infarct size at doses enhancing coronary thrombolysis by streptokinase. *Thromb Res* 1992; 65(Suppl.1): Abstr C 142.
44. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin – like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
45. Vane JR, Botting RM. (Hrsg). Aspirin and other salicylates. Chapman & Hall Medical: London 1992.
46. Vargaftig BB, Chighard M, Benveniste I. Present concept – the mechanism of platelet aggregation. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 263-71.
47. Wegmuller E. Nicht – steroidale Antipneumatika und Nephrotoxizitat. *Dtsch med Wschr* 1985; 110: 469-72.
48. World Health Organisation – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 1999; 17: 151-83.
49. Yang Z. Platelet – vessel wall interaction in health and disease. Role of thromboxane A2 and serotonin. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl.1): Abstr.S – 33.
50. Zucker MB, Peterson J. Effect of acetylsalicylic acid, other non-steroidal anti-inflammatory agents and dipyridamole on human blood platelets. *J Lab Clin Med* 1970; 76: 66-75.

Поступила 20/05-2009

Применение антигипертензивного препарата комбинированного действия урапидила в клинической практике

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, Н.Ф. Плавунов², А.В. Филатов, В.С. Орлов², Д.В. Филиппо², С.Н. Терещенко¹

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия; ²Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы

Clinical use of a combined-action antihypertensive medication urapidil

N.I. Gaponova^{1*}, V.R. Abdrakhmanov¹, N.F. Plavunov², A.V. Filatov, V.S. Orlov², D.V. Filippo², S.N. Tereshchenko¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; ²A.S. Puchkov Urgent Medical Care Centre, Moscow

В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия рассматривается в качестве основной стратегии лечения больных артериальной гипертензией. К числу эффективных препаратов комбинированного действия относится гибридный препарат урапидил, совмещающий в одной химической структуре центральный антигипертензивный эффект с периферической вазодилатацией. В обзоре обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, посвященных анализу антигипертензивного действия урапидила, рекомендованы области применения, а также подчеркнуты хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, гипертонический криз, урапидил.

Currently, combined antihypertensive therapy is considered as the leading strategy in the management of patients with arterial hypertension. One of the effective combined antihypertensive medications is a hybrid agent urapidil, which chemical structure provides a combination of central antihypertensive action and peripheral vasodilatation. This review discusses the results of the clinical and experimental studies on urapidil antihypertensive effectiveness. The clinical use of the medication, as well as its good tolerability and safety, is also discussed.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, hypertensive crise, urapidil.

В Российской Федерации (РФ) артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Этой патологией страдает до 40% взрослого населения РФ. При этом осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет > 70%.

В третьей версии Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, опубликованной в 2008г, подчеркнуто, что лишь 59% больных АГ принимают антигипертензивные препараты (АГП), из них эффективно лечатся только 22% [1].

Столь неутешительные данные объясняют частое развитие осложнений АГ с повреждением органов-мишеней (ПОМ). Особенно тревожным фактом является растущее число гипертонических кризов (ГК), способствующих, неблагоприятному прогнозу и повышению смертности. По данным Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы, число ГК в последние годы неуклонно растет (рисунок 1), что подтверждается как абсолютным числом вызовов по поводу ГК, так и процентным отношением таких вызовов к общему количеству населения г. Москвы.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nade-gaponova@yandex.ru
Тел.: 8-910-433-04-83

¹Гапонова Н.И. (*контактное лицо) — доцент кафедры скорой медицинской помощи, ¹Абдрахманов В.Р. — профессор этой же кафедры, ²Плавунов Н.Ф. — главный врач, Филатов А.В. — врач-кардиолог Скорой медицинской помощи г. Раменское, ²Орлов В.С. — врач-кардиолог, ²Филиппов Д.В. — врач-невролог, ¹Терещенко С.Н. — заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО].

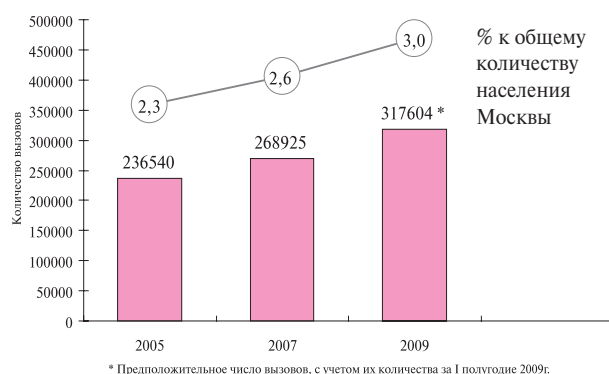


Рис. 1 Динамика вызовов бригад скорой медицинской помощи г. Москвы к больным с ГК за 2005–09 гг.

Несмотря на большое количество АГП, перечень медикаментозных средств, используемых для лечения ГК, в особенности препаратов для парентерального введения, остается весьма ограниченным. К тому же, некоторые из этих препаратов имеют серьезные побочные эффекты. Так, например, нитропруссид натрия, применяющийся при гипертонической энцефалопатии, может спровоцировать повышение внутричерепного давления [1].

Использование клонидина ограничивает непредсказуемость эффекта. Независимо от дозы, помимо коллапса, при парентеральном введении возможно повышение артериального давления (АД) за счет первоначальной стимуляции периферических α -адренорецепторов, а также высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, таких как нарушение сознания и угнетение дыхания (вплоть до апноэ).

Лабеталол, являющийся одновременно α - и β -адреноблокатором (α -АБ и β -АБ), помимо ортостатической гипотензии, может вызывать бронхиальную обструкцию и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Для ганглиоблокаторов, таких как пентамин и триметафан, характерно развитие выраженных артериальной гипотензии и угнетения дыхания, поэтому указанные препараты редко применяются для купирования ГК.

В последние годы активно создаются АГП с многофакторным действием, в частности, воздействующие на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно нейтрализующие активацию контррегулирующих механизмов, таких как рефлекторная тахикардия в ответ на снижение артериального давления (АД). Примером указанного типа АГП является урапидил (Эбрантил, НИКОМЕД, Норвегия).

Фармакологические свойства урапидила

Фармакодинамика

Урапидил относится к препаратам, блокирующим постсинаптические α_1 -адренорецепторы, вследствие чего снижается периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Наряду с этим, урапидил обладает слабым

β -адреноблокирующим действием. Центральное действие препарата заключается в стимуляции серотониновых $1A$ -рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Как известно, серотонин играет важную роль в патогенезе и прогрессировании гипертонической болезни (ГБ). В течение последних десятилетий накоплены свидетельства того, что серотонинергические нейроны вовлечены в регуляцию АД. В частности, бульбоспинальная серотониновая проекция, нисходящая из вентролатеральной части мозгового вещества, вызывает прессорную реакцию, опосредованную через серотониновые рецепторы. Было также установлено, что хорошо известное центральное антигипертензивное действие метилдопы частично опосредовано через серотонинергические рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Вместе с тем, центральный антигипертензивный эффект урапидила существенно отличается от метилдопы, клонидина и гуанфасцина, которые известны как прототипы АГП центрального действия [3,4]. Указанные препараты являются антагонистами α_2 -адренорецепторов понтомедулярной области ЦНС. Стимуляция этих рецепторов вызывает угнетение симпатической нервной системы (СНС) на периферии и, как следствие, падение АД и уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Урапидил, напротив, не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы и в отличие от клонидина и подобных препаратов, его центральный антигипертензивный эффект не может быть блокирован блокатором α_2 -адренорецепторов йохимбином [3].

Экспериментальные данные дают основание предполагать, что центральная антигипертензивная активность урапидила связана с его стимулирующим действием на серотониновые $1A$ -рецепторы в ЦНС [5,6]. Исследования, проведенные радиоизотопным методом, показали, что, наряду со сродством к α_1 -адренорецепторам, урапидил также обладает селективной аффинностью к серотонинным $1A$ -рецепторам. При этом выявлена корреляция между аффинностью урапидила к серотонинным $1A$ -рецепторам и их центральной антигипертензивной активностью [7–9].

Таким образом, периферическая α_1 -блокирующая и центральная антигипертензивная активность являются самыми важными составляющими клинически установленной антигипертензивной эффективности урапидила. Так как молекула урапидила не содержит стереоизомеров, эти эффекты содержатся в одной молекуле, поэтому урапидил следует рассматривать как истинный гибридный препарат [10].

Центральное действие урапидила дополняет периферическую блокаду α_1 -адренорецепторов, но также является главной причиной отсутствия рефлекторной тахикардии, которая считается неизбежной при вазодилатации.

Фармакокинетика

При внутривенном (в/в) введении 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение (α -фаза), а затем — медленное (β -фаза).

Период распределения препарата составляет ~ 35 мин. Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Основным метаболитом — гидроксированное производное в 4-ом положении бензольного кольца, которое практически не обладает антигипертензивной активностью. 50–70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов.

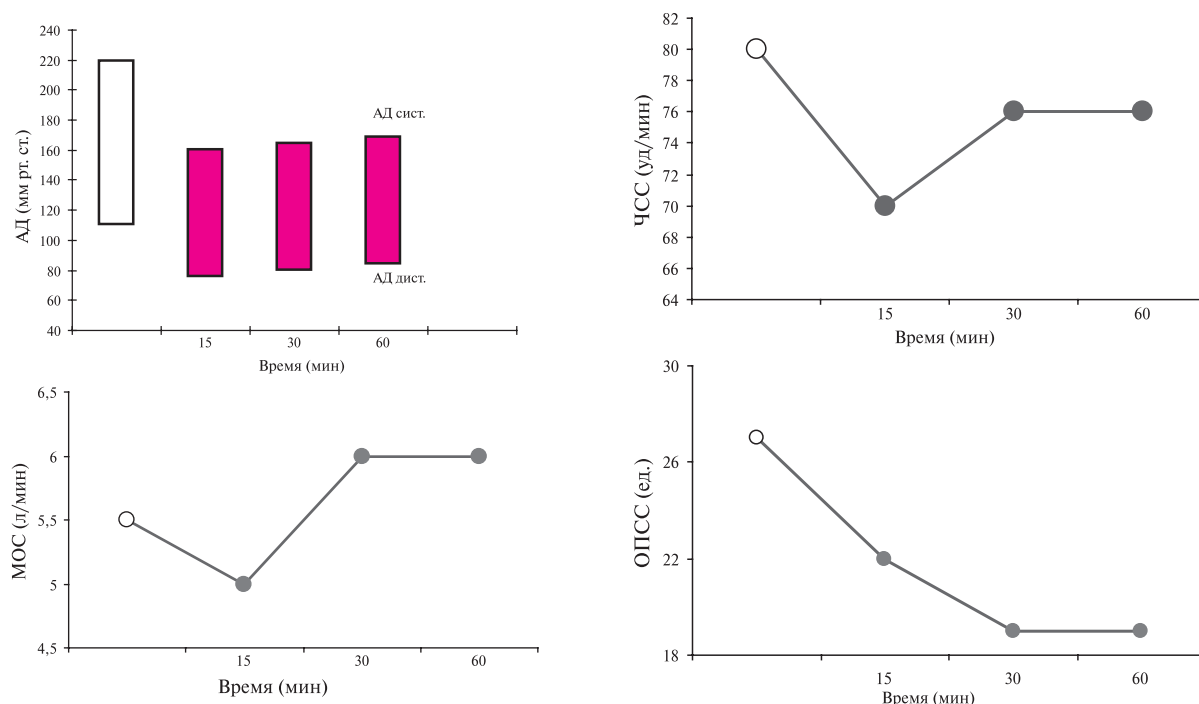


Рис. 2 САД, ДАД, ЧСС, МОС и ОПСС до (□;○) и после (■;●) в/в введения 25 мг урапидила больным эссенциальной АГ [40].

Период полувыведения после в/в болюсного введения составляет ~ 3 ч. Связь с белками плазмы крови — 80%. Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови объясняет то, что практически исключает возможное взаимодействие урапидила с лекарственными средствами, связывающимися с белками плазмы крови.

Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

У пожилых пациентов, а также у больных с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения увеличен.

Урапидил противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, аортальном стенозе, беременности и в период лактации.

Антигипертензивное действие урапидила может усиливаться при одновременном приеме с блокаторами α -адренорецепторов и другими АГП, а также при гиповолемии и при употреблении алкоголя.

Применение урапидила при лечении тяжелой АГ и ГК

Обнадеживающие результаты с использованием урапидила были получены при лечении больных с тяжелой АГ и ГК [11-17].

Типичная динамика основных параметров сердечно-сосудистой системы под влиянием в/в введения урапидила представлена на рисунке 2. При этом исходно высокие значения АД с 220/115 мм рт.ст. снизились в среднем до 164/91 мм рт.ст. Не наблюдалось существенных изменений сердечного выброса (МОС), в то время как исходно повышенное ОПСС достоверно снижалось. Отмечено незначительное уменьшение ЧСС.

Открытое, контролируемое исследование, выполненное на базе НИИ скорой медицинской

помощи им. Н.В. Склифосовского, показало, что у больных с ГК урапидил при средней скорости введения 0,6 мг/мин в средней дозе 50 мг (25-75 мг) вызывал статистически достоверное снижение систолического АД (САД) на 26%, диастолического АД (ДАД) на 23% за счет периферической вазодилатации и воздействия препарата на рецепторы сосудодвигательного центра [13]. ЧСС достоверно не менялась, что объясняется торможением центральной симпатической активации под воздействием урапидила. Снижение АД сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и не вызывало развития серьезных побочных эффектов.

Были обнаружены особенности антигипертензивного эффекта урапидила в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики [13]. При ГК с гиперкинетической реакцией снижение АД достигалось преимущественно за счет уменьшения исходно повышенных показателей МОС. У больных с эукинетическим типом гемодинамики купирование ГК происходило за счет снижения повышенного ОПСС без достоверных изменений МОС. При гипокINETическом типе кровообращения антигипертензивное действие урапидила происходило за счет снижения повышенного ОПСС. Благодаря снижению постнагрузки и облегчению работы сердца исходно сниженный МОС в указанной группе достоверно повышался.

При тяжелых ГК рекомендуется в/в болюсное введение 25 мг урапидила в течение 3-5 мин, с последующей инфузией из расчета 5-40 мг/ч в течение 4-6 ч [14].

Урапидил успешно применялся при ГК, осложненном расслоением аорты [14]. Лечение начинали с в/в введения 25 мг препарата, с последующим увели-

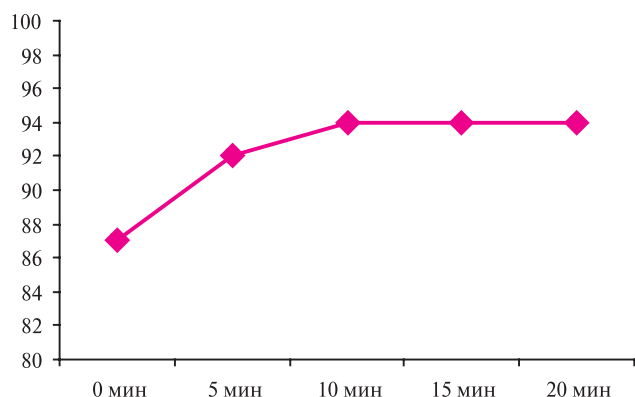


Рис. 3 Динамика насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) на фоне в/в введения 25 мг урапидила у больных тяжелой АГ, осложненной левожелудочковой недостаточностью [14].

Чением дозы спустя 5 мин до 50 мг. Положительный эффект был достигнут у всех 16 больных, при этом ЧСС снизилась в среднем с 111 до 94 уд./мин (15 мин).

В группе больных ГК, осложненным отеком легких, наряду с положительным гемодинамическим эффектом урапидила наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) с 87% до 94% — к 20 мин (рисунок 3) [14], в то время как нитроглицерин снижает насыщение артериальной крови кислородом.

Был выявлен положительный эффект при в/в введении урапидила у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (СН), когда выраженная левожелудочковая СН осложнялась вторичной легочной гипертензией (ЛГ) [18,19]. В обследованной группе урапидил вызвал значительное снижение АД в легочной артерии (ЛА) и снижение ОПСС.

Как известно, АГ, в особенности кризовый вариант течения болезни, тяжело протекает у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), т. к. на фоне эссенциальной АГ повышение симпатической активности способствует развитию вторичной ЛГ [20,21]. У таких больных при медленном (в течение 10 мин) введении урапидила в средней дозе 44 мг было достигнуто улучшение состояния больных: достоверно снизилось АД в ЛА, давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) и легочное сосудистое сопротивление [22]. При этом не было зафиксировано увеличение ЧСС и ухудшение показателей газового состава крови.

При детальном анализе функции внешнего дыхания у больных АГ и ХОБЛ констатируется отсутствие негативного влияния урапидила. Более того, у ряда больных препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [20].

Таким образом, урапидил оказался эффективным препаратом для снижения АД у больных АГ и ХОБЛ.

В практике неотложной кардиологии актуальной является проблема развития АГ у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Усугубляющим фактором послеоперационного перио-

да у таких больных рассматривается увеличение легочной фракции шунта, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания воды в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [23,24]. По мере нарастания шунтирования ухудшается оксигенация артериальной крови. Для контроля АД и устранения АГ в послеоперационном периоде у больных с АКШ, как правило, используют АГП — нитропруссид натрия, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов и другие вазодилататоры. В то же время, как показали сравнительные исследования, урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [25].

Тахикардия после АКШ может усилить потребление кислорода миокардом, и в результате привести к миокардиальной ишемии, в этом аспекте урапидил, при применении которого ЧСС остается стабильной, может стать оптимальным препаратом для устранения постоперационной АГ [26].

Многие сосудорасширяющие препараты, в т.ч. нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая фракцию шунтирования крови в легких и, тем самым, ухудшая артериальную оксигенацию [27,28]. После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, т. к. урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [25].

Таким образом, в отношении к оксигенации и ЧСС оказалось, что урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с нитропруссидом натрия и нитроглицерином при неотложной терапии АГ после АКШ.

Влияние урапидила на агрегацию тромбоцитов

Клинические и экспериментальные исследования показали, что урапидил обладает умеренно выраженной α_1 - и слабой α_2 -адреноблокирующей активностью [3,29].

Как известно, агонисты α_2 -адренорецепторов (например, клонидин) могут усиливать агрегацию тромбоцитов [30], в то время как антагонисты α_2 -адренорецепторов подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцированную катехоламинами [31].

Таким образом, антагонисты адренорецепторов, препятствующие агрегации тромбоцитов, могут иметь важное практическое значение для снижения тромбоцитарной активности при патологических состояниях, особенно при АГ, т. к. в патогенезе этой болезни, четко прослеживается участие катехоламинов [31,32]. Как показали исследования, урапидил способен снижать агрегационную активность тромбоцитов, вызванную катехоламинами [33].

Урапидил в неотложной неврологии и хирургии

В экспериментах с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в/в

введение урапидила способствовало уменьшению зоны некроза [34].

В клинической практике в/в введение урапидила больным ГК наряду с улучшением центральной гемодинамики оказывало нормализующее влияние на МК, устраняя спазм артериоларных сосудов головного мозга, увеличивая венозный отток и повышая исходно сниженную скорость мозгового кровотока [13].

На высоте ГК часто развивается гипертоническая энцефалопатия как результат нарушения ауторегуляции МК, когда вследствие повышения среднего АД развивается компенсаторная вазоконстрикция мозговых артериол, что приводит к гипоперфузии мозга.

Использование урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [35,36].

Урапидил рассматривается в качестве удобного препарата для индукции управляемой гипотензии среднего уровня (с достижением среднего АД ~ 70 мм рт.ст.). Важно при этом отметить, что при применении урапидила не нарастает внутричерепное давление и не развивается синдром “рикошета” [37].

Таким образом, отмеченные позитивные характеристики урапидила позволяют рекомендовать его применение для достижения управляемой гипотензии. Показания для управляемой гипотензии:

- большие ортопедические процедуры, такие как тотальная артропластика бедра
- нейрохирургические вмешательства
- онкохирургия больших опухолей
- пластическая хирургия.

Побочное действие урапидила

На фоне применения урапидила не нарушается чувствительность рефлекторных механизмов, участвующих в сердечно-сосудистой регуляции и поддержании гомеостаза [38]. Этот факт объясняет, почему ортостатическая гипотензия и феномен “первой дозы” редко наблюдались как при длительном применении урапидила [39], так и при быстром снижении АД во время в/в введения препарата больным ГК [13,40].

Отмеченные благоприятные гемодинамические характеристики урапидила выгодно отличаются от других препаратов с α -блокирующими свойствами (например, празозин), которые нередко ухудшают рефлекторную сердечно-сосудистую регуляцию [38].

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Москва 2008; приложение 2 к ж Кардиоваск тер профил: 5-32.
2. Head GA, Korner PI, Lewis SL, et al. Contribution of noradrenergic and serotonergic neurons to the circulatory effects of centrally acting clonidine and α -methyl dopa in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 945-53.
3. van Zwieten PA, De Jonge A, Wilffert B, et al. Cardiovascular effects and interaction with adrenoceptors of urapidil. Arch Internat Pharmacod Therapie 1985; 276: 180-201.
4. van Zwieten PA, Thoolen MJMC, Timmermans PBMWM. The hypotensive activity and side-effects of methyl dopa, clonidine and guanfacine. J Hypertens 1984; 6(Suppl. 11): 28-33.

При передозировке урапидила наблюдается головокружение, заторможенность, утомляемость, реже развивается ортостатическая гипотензия, вплоть до коллапса. Длительный бесконтрольный прием препарата может осложниться тромбоцитопенией, а также развитием аллергических реакций (кожный зуд, экзантема и т. п.).

Как известно, препараты, взаимодействующие с серотонинергическими рецепторами, могут спровоцировать развитие так называемого “серотонинового синдрома”, для которого характерны дезориентация, беспокойство, тремор, гипервентиляция, мышечный гипертонус и др. [41]. Выраженность “серотонинового синдрома” возрастает параллельно с аффинностью к серотониновым $1A$ -рецепторам и, напротив, нивелируется пропорционально аффинности к α_1 -адренорецепторам [42].

Именно благодаря одновременному взаимодействию с серотониновыми рецепторами и α -адренорецепторами антигипертензивный эффект урапидила в терапевтических дозах наблюдается без развития серьезных побочных эффектов, в т.ч. “серотонинового синдрома” [10].

Контрольные исследования лабораторных показателей не выявили значимых гемодинамических и биохимических изменений, в частности, урапидил не оказывает неблагоприятного влияния на липидный обмен и толерантность к глюкозе [43].

Кроме того, в отличие от диуретических препаратов (гидрохлортиазид, фуросемид) урапидил не способствует развитию гипокалиемии с угрозой желудочковых аритмий [44].

Заключение

Таким образом, литературные данные по изучению фармакологической активности и опыт клинического применения свидетельствуют о том, что урапидил является истинным гибридным АГП, обладает многофакторным действием, сочетающим центральную антигипертензивную активность с периферической вазодилатацией.

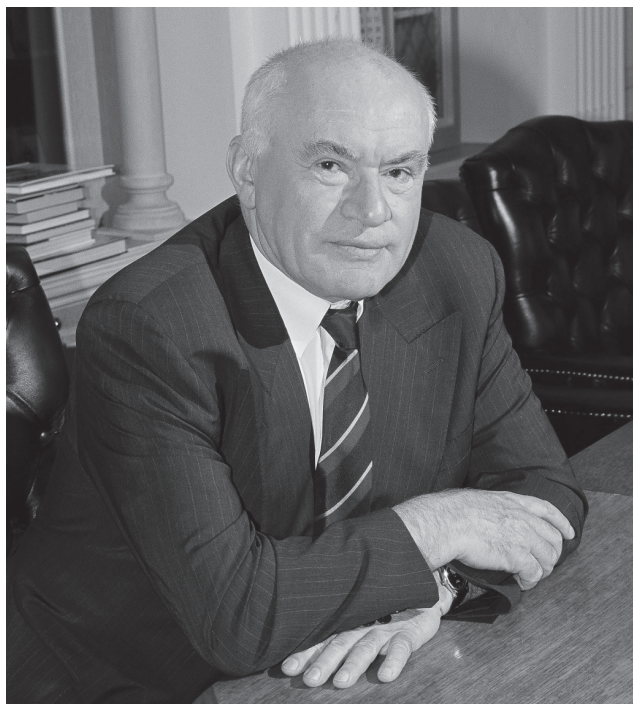
Препарат лишен известных недостатков, характерных для α -адреноблокаторов, в частности, развития рефлекторной тахикардии, неизбежного побочного эффекта вазодилатации.

В силу своей эффективности при лечении тяжелой АГ и ГК, хорошей переносимости и безопасности урапидил может быть рекомендован для применения в клинической практике.

5. Fozard JR, Mir AK. Are 5HT-receptors involved in the antihypertensive effects of urapidil. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 24P.
6. Gross G, Hanft G, Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinities for 5-hydroxytryptamine (5HT) binding sites of the 5HT_{1A}-subtype and for α_1 -adrenoceptor binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 336: 597-601.
7. Gillis RA, Kellar KJ, Quest JA, et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35(Suppl. 6): 20-33.
8. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Involvement of brain 5HT_{1A}-receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7D-10.
9. Sanders KH, Beller KD, Eltze M, et al. Urapidil and some analogs with high affinities for serotonin-_{1A} and α_1 -adrenoceptor binding sites show potent hypotensive activity upon central administration. *Curr Opin Cardiol* 1989; 4(Suppl. 4): S49-55.
10. van Zwieten PA, Blauw GJ, van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and α -adrenoceptor activity. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 1-8.
11. Späth F, Grosser KD, Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 58-9.
12. Hirschl MM, Seidler D, Mullner M, et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *J Hypertens* 1996; 24: 1684-9.
13. Семенова Е.В., Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; 2: 6-8.
14. Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, De Cabo-Frances F, et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130-3.
15. Cherney D, Strans Sh. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 937-45.
16. Елагин Р.И. Адренергические средства: альфа-адреноблокаторы. *Cons med* 2003; 7: 1-6.
17. Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. Лечение осложненных и неосложненных гипертонических кризов. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2007; 2: 66-8.
18. Drobinski G, Montalescot G, Fossier JM, et al. Haemodynamic effects of intravenous urapidil in patients with advanced left ventricular failure. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 63-4.
19. Adnot S, Radermacher P, Andrivet P, et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 65-6.
20. Cazzola M, Spinazzi A, Santangelo G, et al. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 4): 71-2.
21. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. Монография. Москва 2005, 243 с.
22. Späth F, Kottmann R, Grosser KD, et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 69-70.
23. Castelhy PA, Lear S, Lear E, et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
24. Sivak ED, Starr NJ, Grave JW, et al. Extra vascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critic Care Med* 1982; 10: 593-6.
25. Mollhoff T, Rosiers P, van Aken H. Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin: effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 73-6.
26. Wallard R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery. A study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
27. Castelhy PA, Lear S, Cottrell JE, et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
28. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65: 1072-7.
29. Jackisch R, Kasakov L, Feuerstein TJ, et al. Effects of urapidil on neurotransmitter release in CNS tissue in vitro. *Arch Internat Pharmacod Therapie* 1987; 285: 5-24.
30. Grant JA, Scrutton MC. Interaction of selective α -adrenoceptor agonists and antagonists with human and rabbit blood platelets. *Brit J Pharmacol* 1980; 71: 121-34.
31. Smith CCT, Betteridge DJ, Prichard BNC. Platelet in vitro responses to urapidil and prazosin. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 48-51.
32. Hjemdahl P. Plasma catecholamines as markers for sympathoadrenal activity in human primary hypertension. *Pharmacol and Toxicol* 1988; 63(Suppl. 1): 27-31.
33. Emanuelli G, Anfossi G, Lanzio M, et al. Influence of urapidil on in vitro platelet responses to adrenaline and other aggregating agents. *Pharmacol Res Communicat* 1988; 20: 883-99.
34. Prehn JH, Welsch M, Backhauss, et al. Effect of serotonergic drugs in experimental brain ischemia. Evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischemia. *Brain – Res* 1993; 63: 10-20.
35. Grossman E, Hironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998; 19: 99-122.
36. Migneco A, Ojetti V, De Lorenzo A, et al. Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2004; 8: 143-52.
37. Морелл ДФ. Качественная управляемая гипотензия. *Ж Мед неотл сост* 2007; 3: 127-34.
38. Mancina G. Haemodynamic effects of the multiple action antihypertensive drug urapidil. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 14-29.
39. Takeda T, Kaneko Y, Shionoiri H, et al. Urapidil in patients with severe hypertension and in long treatment. *J Hypertens* 1988; 6(Suppl. 2): S37-42.
40. Leonetti G, Terzoli L, Zanchetti A. Systemic haemodynamic and humoral changes during urapidil treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1988; 6(Suppl. 2): S25-9.
41. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1112-20.
42. Beller K-D, Boer R, Sanders KH, et al. Blockade of α_1 -adrenoceptors favourable in hypotension induced by stimulation of serotonin_{1A} receptors in conscious dogs? *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 38-41.
43. Späth F, Grosser KD, Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 58-9.
44. Distler A, Haerlin R, Hilgenstock G, et al. Clinical aspects of antihypertensive therapy with urapidil: comparison with hydrochlorothiazide. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 21-7.

Поступила 10/12-2009

К 70-летию со дня рождения академика Лео Антоновича Бокерии



22 декабря 2009г исполнилось 70 лет со дня рождения выдающегося российского кардиохирурга, крупного ученого и организатора здравоохранения, директора Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, академика РАМН, профессора, доктора медицинских наук Лео Антоновича Бокерии.

Л.А. Бокерия родился в 1939г. Окончил 1 МИИ им. И.М. Сеченова в 1965г и аспирантуру того же института в 1968г. С 1968г работает в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева сначала в должности старшего научного сотрудника, затем руководителя лаборатории гипербарической оксигенации. В 1977г был назначен заместителем директора по научной работе и проработал в этой должности до 1993г, когда в связи с организацией Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии РАМН был назначен директором Института кардиохирургии этого Центра. С ноября 1994г Л.А. Бокерия — директор НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.

Основные направления научной и практической деятельности Л.А. Бокерии — хирургическое лечение аритмий и ишемической болезни сердца, врожденных и приобретенных пороков сердца, терминальной сердечной недостаточности; гипербарическая оксигенация, минимально инвазивная хирургия сердца; применение лазера при операциях на сердце; использование математического моделирования в хирургии, патология сердечно-сосудистой системы в эксперименте, целевое планирование и методология науки.

Академик Л.А. Бокерия — инициатор развития целого ряда новых кардиологических направлений в России, в т.ч. в последние годы им внедрено в практику кардиохирургии метода “гибридных” операций при сложных врожденных пороках сердца у новорожденных, что позволило оказывать одновременно хирургическую и эндоваскулярную медицинскую помощь, ранее “неоперабельным” пациентам и существенно снизить летальность у этой тяжелой категории больных. В практической деятельности Л.А. Бокерия отличается полная самоотдача. Он относится к небольшой когорте кардиохирургов, выполняющих весь известный арсенал операций на сердце при самой разнообразной патологии. Уникальный личный опыт — несколько тысяч операций на открытом сердце, выдвинул его в число ведущих хирургов страны и мира.

Выдающейся организаторской заслугой Л.А. Бокерии является становление и успешное развитие современного, прекрасно оснащенного кардиохирургического Института им. В.И.Бураковского НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Благодаря его самоотверженной деятельности и работе возглавляемого им коллектива в Центре оказывается высококвалифицированная помощь больным из самых отдаленных регионов страны. Начиная с 2004г ежегодно выполняется более 4 тыс. операций на “открытом” сердце.

Интенсивную лечебную деятельность Л.А. Бокерия успешно сочетает с научно-педагогической и общественной работой. На кафедрах сердечно-сосудистой хирургии, крупнейших в стране медицинских ВУЗов, которые возглавляет Л.А. Бокерия, за последние пять лет прошли обучение и подготовлены более 800 специалистов из разных кардиохирургических центров России. Он создал крупнейшую в стране кардиохирургическую школу и воспитал не одно поколение врачей: кардиохирургов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов и специалистов других смежных специальностей. Под его руководством выполнены 271 докторская и кандидатская диссертации. Л.А. Бокерия опубликовал 2828 статей в центральной печати, в т.ч. 90 монографий и 38 учебных пособий. За последние годы под его руководством были изданы 6 учебников и 32 монографии, опубликованы 687 статей по самым актуальным проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и их хирургическому лечению.

В качестве главного внештатного кардиохирурга Минздравсоцразвития России Л.А. Бокерия активно способствует прогрессу хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний в стране, где за последние годы были открыты несколь-

ко прекрасно оснащенных центров. Как Президент Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов он ежегодно организует и проводит Всероссийские съезды сердечно-сосудистых хирургов, тематические конференции и сессии по самым актуальным проблемам сердечно-сосудистой хирургии и смежных направлений. Огромный вклад Л.А. Бокерия в науку и отечественное здравоохранение отмечены высокими государственными наградами: орденами “За заслуги перед Отечеством” III (1994г) и II (2004г) степеней. Л.А. Бокерия — Заслуженный деятель науки Российской Федерации (1994г), Лауреат Ленинской премии (1976г), Государственной Премии Российской Федерации (2002г) и Премии Правительства России (2003г).

Л.А. Бокерия пользуется огромным авторитетом среди ученых всего мира. Международным признанием заслуг Л.А. Бокерия является избрание его действительным членом Американской Ассоциации торакальных хирургов (1991г), членом Европейского общества грудных и сердечно-сосудистых хирургов и Международного кардиоторакального центра Монако (1992г), членом Сербской

Академии наук (1997г), членом Факультетов ряда регулярных международных конференций во Франции, Италии, Швейцарии, членом редколлегий журналов в США, Великобритании.

Он неоднократно выезжал за рубеж для выполнения первых, показательных, успешных операций при тахикардиях. Особо следует отметить избрание Л.А. Бокерия в 1998г Почетным членом Американского Колледжа хирургов — самого высокого титула в хирургической иерархии.

Л.А. Бокерия известен не только как крупный кардиохирург и ученый, но и общественный деятель. Большую общественную работу Л.А. Бокерия ведет на посту Президента Общероссийской общественной организации “Лига здоровья нации” (2003г) и Председателя комиссии по формированию здорового образа жизни в Общественной палате при Президенте РФ (2006г).

Всероссийское научное общество кардиологов, коллектив журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” от всей души поздравляет юбиляра, желает ему крепкого здоровья, большого счастья и творческих успехов на благо отечественной медицины, науки, образования и россиян.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Информируем Вас о следующих изменениях с начала 2010 г.

Официальный сайт Всероссийского научного общества кардиологов — www.scardio.ru

Сайт журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” — www.scardio/journals

Дополнительный почтовый адрес издательства “Силиция-Полиграф” для писем: cardio.nauka@yandex.ru

Изменились требования ВАК к оформлению статей для публикации в научных журналах. Просим вас обязательно указывать следующие данные: должности всех авторов, контактный телефон или контактный адрес эл. почты для публикации в журнале; почтовый адрес, на который можно отправить авторский экземпляр (авторам из стран СНГ высылается макет статьи в формате ПДФ по указанному адресу электронной почты).

Редакция

Информационное письмо

Новый алгоритм антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией

Всероссийское научное общество кардиологов
Секция хронической ишемической болезни сердца

Information Letter

New algorithm of anti-anginal therapy in patients with stable angina

Society of Cardiology of the Russian Federation
Chronic Coronary Heart Disease Section

Стабильная стенокардия, с учетом пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда (ИМ), — одна из наиболее распространенных форм ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. Стенокардия является клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий (КА) и обусловлена преходящей ишемией миокарда, в основе которой лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой с кровью по КА.

Новый препарат ивабрадин, который селективно ингибирует ток в f-каналах клеток синусового узла и снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), в последней версии рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии (октябрь 2008г) [2] включен наряду с β -адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами кальция (АК) и нитратами в перечень основных антиангинальных препаратов.

Ранее эксперты секции ИБС проинформировали врачей о возможности эффективного и безопасного применения ивабрадина в комбинации с β -АБ. В исследовании **BEAUTIFUL** (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) изучалось влияние ивабрадина (Кораксана®) на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость у 10917 больных стабильной ИБС с фракцией выброса левого желудочка < 40% [3]. После рандомизации дополнительно к полномасштабной современной терапии (87% больных исходно получали β -АБ) 5479 больным назначали ивабрадин в дозе 5 мг с увеличением до 7,5 мг 2 раза в сутки, 5438 больных принимали плацебо. В подгруппе больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин на фоне ивабрадина достоверно снизился риск госпитализации с фатальным и нефатальным ИМ на 36% ($p=0,001$) и необходимости в проведении коронарной реваскуляризации на 30% ($p=0,016$). Переносимость препарата даже на фоне терапии β -АБ оказалась хорошей.

Сравнительно недавно был проведен дополнительный анализ результатов исследования

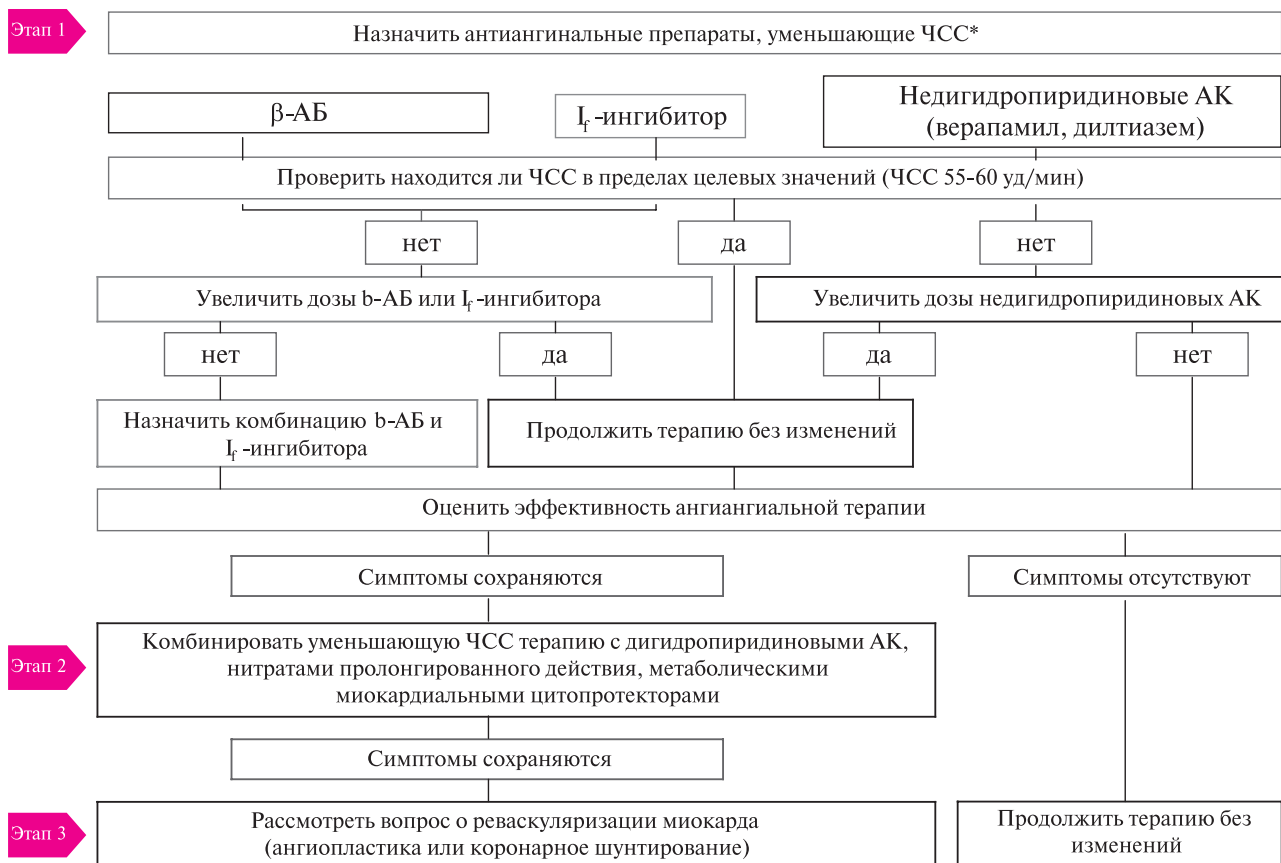
BEAUTIFUL в группе 1507 пациентов с приступами стенокардии, лимитирующими физическую активность (13,8% из числа участников исследования **BEAUTIFUL**). Применение ивабрадина в этой группе пациентов ассоциировалось с 24% снижением риска развития комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация с фатальным и нефатальным ИМ, СН) и с 42% снижением госпитализаций с острым ИМ [4]. Среди пациентов с приступами стенокардии и ЧСС ≥ 70 уд/мин ($n=712$) благоприятные эффекты ивабрадина оказались еще более выраженными: снижение первичной конечной точки в этой группе составило 31%, а риск госпитализаций с ИМ снизился на 73%.

В другом международном, рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании **ASSOCIATE** (Efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial) — 889 больных с верифицированным диагнозом ИБС, было показано, что добавление ивабрадина в дозе 10-15 мг/сут. к базовой терапии атенололом в дозе 50 мг 1 раз в сут сопровождается достоверно более выраженным ($p<0,001$ для всех), по сравнению с группой принимавших плацебо, снижением ЧСС, трехкратным увеличением времени до появления лимитирующей стенокардии, времени до появления депрессии ST и общей продолжительности нагрузки при нагрузочных пробах [5].

Ивабрадин — новое показание

По результатам исследований **BEAUTIFUL** и **ASSOCIATE**, в ходе которых была продемонстрирована эффективность и безопасность сочетанного применения β -АБ и ивабрадина, в сентябре 2009г было официально зарегистрировано новое показание для назначения ивабрадина.

Препарат рекомендуется для лечения стенокардии не только при наличии противопоказаний или



Примечание: *выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, аритмий, бронхиальной астмы) и переносимости терапии.

Рис. 1 Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 55-60 уд/мин.

непереносимости β-АБ, но и вместе с β-АБ при недостаточной их эффективности. Новое показание в значительной степени увеличивает число пациентов, у которых путем добавления к терапии ивабрадина можно существенно повысить эффективность медикаментозного лечения.

Пульс-урежающие препараты — лекарственные средства первого выбора в лечении стенокардии

На основании полученных новых данных, комитет экспертов предлагает новый алгоритм лечения больных стенокардией с повышенной ЧСС (рисунок 1). Известно, что повышенная ЧСС служит независимым фактором риска (ФР) неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании BEAUTIFUL: ЧСС ≥ 70 уд/мин увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 34%, риск ИМ на 46%, госпитализации по поводу СН на 53%. Следует учитывать также, что высокая ЧСС является одним из наиболее важных параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде, и, соответственно, замедление ритма сердца способствует предупреждению развития эпизодов ишемии миокарда и приступов стенокардии.

Поэтому на первом этапе лечения пациента со стенокардией необходимо в соответствии с рекомендациями ВНОК [2] достичь целевой ЧСС — < 60 уд/мин. С этой целью используют три группы препаратов, обладающих отрицательным хронотропным эффектом — β-АБ, ингибитор f тока — препарат ивабрадин (Кораксан®) и недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем).

Выбор препарата для начальной терапии зависит от клинической ситуации, наличия у пациента тех или иных сопутствующих заболеваний, показаний или противопоказаний для определенного класса лекарственных препаратов.

Следует обратить особое внимание на необходимость титрования доз пульс-урежающих лекарств до рекомендованных для достижения целевых значений ЧСС. При невозможности достижения целевой ЧСС < 60 уд/мин при назначении β-АБ целесообразно добавление к такой терапии ивабрадина и титрация его дозы от 10 до 15 мг/сут.

Если у больного сохраняются приступы стенокардии после использования всего потенциала ритм-урежающих препаратов, для достижения более полного антиангинального эффекта используют другие антиангинальные препараты — нитраты, дигоксины, а также препараты метаболического действия (триметазидин МВ).

Заключение

Предложенный алгоритм лечения стенокардии у больных с повышенной ЧСС позволяет реализовать большие возможности ритм-урежающих лекарств. Использование в полной мере мероприятий по коррекции ФР и потенциала антиангинальной терапии позволяют рассчитывать на получение оптимального результата при лечении больных стабильной стено-

кардией, причем в долгосрочной перспективе это не уступает по эффективности методам инвазивного лечения (коронарная ангиопластика со стентированием) согласно результатам недавно завершившихся исследований COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) [6,7].

Эксперты ВНОК: проф. Ю.А. Васюк, проф. А.С.Галявич, проф. М.Г.Глезер, проф. Ю.А.Карпов, проф. Ю.М.Лопатин, проф. Г.В.Матюшин, акад. РАМН Р.Г.Оганов, проф. Ю.М.Поздняков, проф. В.В.Скибицкий, член-корр. РАМН Е.В.Шляхто, проф. С.С.Якушин.

Литература

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
2. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскуляр профил 2008; Приложение 4.
3. Fox K, Ford L, Steg PG, et al. on behalf of the BEUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 37: 807-16.
4. Fox K, Ford L, Steg PG, et al. on behalf of the BEUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009 doi: 10.1093/euroheartj/eph 358
5. Tardif JC, Ponikowski P, and Kahan T. for the ASSOCIATE. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30: 540-8.
6. Boden WE, Robert A, O'Rourke, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503-16.
7. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503-15.

Поступила 14/01-2010

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2010 год

	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1.	IV Всероссийская конференция “Проблемы женского здоровья и пути их решения”	4-5 февраля	г. Москва
2.	12 Всероссийский научно-образовательный форум “Кардиология 2010”	24-26 февраля	г. Москва
3.	VI Всероссийская научно-практическая конференция “Артериальная гипертензия и ее осложнения”	2-3 марта	г. Москва
4.	Съезд кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России “Объединение усилий кардиологов и терапевтов в снижении сердечно-сосудистой смертности”	23 апреля	г. Иваново
5.	Всероссийская конференция “Проблемы охраны, укрепления здоровья и профилактики неинфекционных заболеваний у населения Российской Федерации”	20-21 апреля	г. Вологда
6.	11-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). 4-й Российский конгресс “Клиническая электрокардиология”	28-29 апреля	г. Санкт-Петербург
7.	Международный конгресс “Кардиология на перекрестке наук”	19-21 мая	г. Тюмень
8.	Всероссийская конференция с международным участием “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010”	26-27 мая	г. Москва
9.	Девятый съезд кардиологов Южного федерального округа “Современные проблемы и нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии”	27-29 мая	г. Кисловодск
10.	Международная конференция “Современная кардиология: эра инноваций”	24-25 июня	г. Томск
11.	Российский национальный конгресс кардиологов	05-07 октября	г. Москва
12.	III съезд кардиологов Приволжского федерального округа	26-27 ноября	г. Самара
13.	Сердечная недостаточность — 2010. Конгресс ОССН	15-16 декабря	г. Москва

О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: www.scardio.ru

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

5-7 октября 2010г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5-7 октября 2010г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2010г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010г — 2000 руб, с 1 сентября 2010г —

2400 руб (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Публикация тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты **НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься.

таться факсимильно, без повторного набора и не подлежат 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 литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2**)

Тезисы отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку
не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии", Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру

Васильевичу. Тел.: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2010 г. с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

- направление от учреждения,

- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2010г.

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Доклады в рамках научной программы;

- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:
101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии”)
Оргкомитет конгресса кардиологов
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 5-7 октября 2010 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2010г на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

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

Настоящие правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ “Об авторском праве и смежных правах” от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19.07.1995 г. и 20.07.2004 г., Закона РФ “О средствах массовой информации” от 27.12.1991 г. № 2124-1, с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством “Силиция-Полиграф” в лице редакции журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, в дальнейшем именуемой “Редакция” и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый “Автор”.

Автор (ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Автор (ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает Редакции без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор (ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера года публикации.

Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” тел. (495) 621-93-02; e-mail: oganov@gnicpm.ru

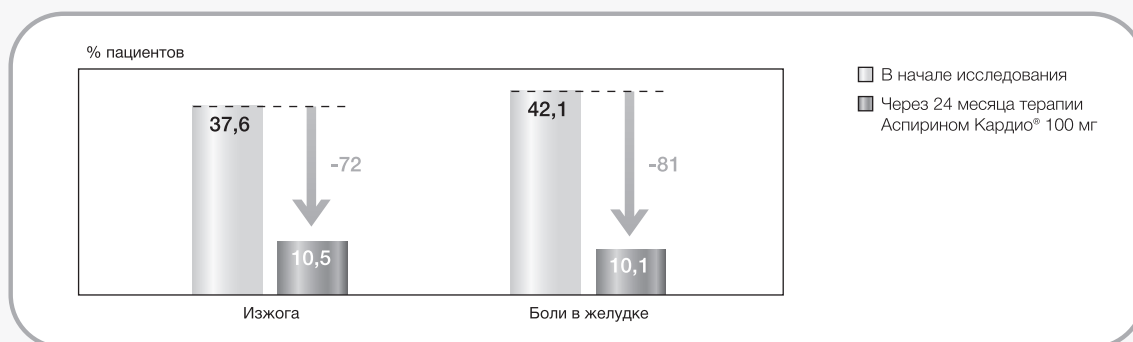
Правила оформления статей для печати:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (Авторов); полное название учреждения; город, страна. **Обязательно указываются:** место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов.
3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым Редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии — адрес электронной почты.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста (Times New Roman, 12 pt, полуторный интервал). Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.
5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на **адрес Редакции**. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на диске или по электронной почте вложением (на адреса Редакции и Издательства: oganov@gnicpm.ru и cardio.nauka@yandex.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе “MS Word”. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате “TIFF” с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw” или “MS PowerPoint”. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.
6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.
7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются

- только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в “собственной” транскрипции.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.
 9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут Авторы. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в Издательстве по e-mail: _cardio.nauka@yandex.ru В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов: Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15-22. Yu CM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694-702.
 10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
 11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
 12. В случае несвоевременного ответа Автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
 13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.
 14. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой Авторами.
 15. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.
 16. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. При наличии нескольких Авторов рукописи, высылается не более трех экземпляров журнала. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — cardio.nauka@yandex.ru
- Адрес Редакции:** 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; тел. (495) 621-93-02; e-mail: oganov@gnicpm.ru
- Адрес Издательства:** 115478, г. Москва, а/я 509; тел. (495) 324-22-34; (495) 323-53-88; e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Аспирин Кардио[®] повышает качество жизни пациентов и их приверженность длительной антитромбоцитарной терапии

При переходе на Аспирин Кардио[®] в уникальной кишечнорастворимой оболочке с обычной ацетилсалициловой кислоты значительно уменьшается частота развития изжоги и болей в желудке¹



Аспирин Кардио[®] обладает наиболее совершенными показателями качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца²



Аспирин Кардио[®] в дозировке 100 мг обеспечивает достоверную эффективность антитромбоцитарной терапии³ и минимальный риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта^{1,2}

¹ Kubler W., Darius H., Z Kardiol 94: Suppl 3, III/66-III/73 (2005)

² Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Атиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.

³ Dermot Cox, Andrew O. Maree, Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers Srtoke, 2006;37:2153-2158



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma