

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/KVTP

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция – 2010 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков

20847 – для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 – для индивидуальных подписчиков

42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силищея-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (499) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 7'2011

Основан в 2002 г.

Том 10

7'2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Ю.М. Поздняков (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задонченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недога (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)

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Козиолова Н.А., Шатунова И.М., Лазарев И.А.
Особенности антигипертензивной терапии в профилактике развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности лечению

4

Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В., Мазина Г.Г., Саласюк А.С., Барыкина И.Н.

Сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

10

Ишемическая болезнь сердца

Мальгина М.П., Недошивин А.О., Бондаренко Б.Б.
Рецидив ишемии после реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства

18

Гуляева С.Ф., Гуляев П.В., Шихова Е.В., Аронов Д.М.
Влияние домашних физических тренировок на сердечно-сосудистую и желчевыделительную системы у больных ишемической болезнью сердца с сочетанной гастроэнтерологической патологией

23

Инфаркт миокарда

Маматкулов Х.А., Аляви А.Л., Кенжаев М.Л., Алимов Д.А., Кенжаев С.Р.

Ремоделирование левого желудочка у больных с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации миокарда

28

Сердечная недостаточность

Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Петрушин И.А., Морозова О.И., Мордовина А.Г.

Результаты реваскуляризации миокарда: инструментальная оценка электрического и структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка при диастолической сердечной недостаточности

33

Кошелева Н.А., Ребров А.П., Карпова О.В., Мартынова Т.В.

Толщина комплекса интима-медиа и эластичность магистральных артерий у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

39

Аритмии

Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А.

Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной variability ритма сердца

45

Горенков Р.В., Дворина О.Г., Зинченко Ю.П.

Оценка эффективности применения антидепрессанта флуоксетина у женщин в климактерическом периоде при различных формах фибрилляции предсердий

49

Пролапс митрального клапана

Кушнир С.М., Белякова Т.Б., Антонова Л.К., Бекетова А.А.

Клинико-функциональные особенности пролапса митрального клапана у подростков

56

Content

Original articles

Arterial hypertension

Koziolova N.A., Shatunova I.M., Lazarev I.A.
Antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy prevention in patients with essential arterial hypertension and high treatment compliance

Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachok E.V., Tsoma V.V., Mazina G.G., Salasyuk A.S., Barykina I.N.
Comparative effectiveness of perindopril and enalapril in patients with arterial hypertension and obesity

Coronary heart disease

Malgina M.P., Nedoshivin A.O., Bondarenko B.B.
Recurrent ischemia after percutaneous coronary intervention

Gulyaeva S.F., Gulyaev P.V., Shikhova E.V., Aronov D.M.
Home physical training effects on cardiovascular and choleretic systems in patients with coronary heart disease and gastrointestinal pathology

Myocardial infarction

Mamatkulov Kh.A., Alyavi A.L., Kenzhaev M.L., Alimov D.A., Kenzhaev S.R.

Left ventricular remodelling in patients with reversible ischemic dysfunction before and after myocardial revascularization

Heart failure

Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Petrushin I.A., Morozova O.I., Mordovina A.G.

Myocardial revascularization results: electrical, structural, and geometric left ventricular remodelling in diastolic heart failure

Kosheleva N.A., Rebrov A.P., Karpova O.V., Martynova T.V.

Intima-media thickness and large artery elasticity in patients with ischemic chronic heart failure

Arrhythmias

Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A.

Recurrent atrial fibrillation predictors in patients with arterial hypertension: circadian heart rate variability analysis

Gorenkov R.V., Dvorina O.G., Zinchenko U.P.
Effectiveness of treatment Fluoxetine in female patients at menopause with different form of atrial fibrillation

Mitral valve prolapse

Kushnir S.M., Belyakova T.B., Antonova L.K., Beketova A.A.

Clinical and functional features of mitral valve prolapse in adolescents

Кардиоренальный синдром

Харламов А.Н., Перриш А.Н., Габинский Я.Л., Ронне Х., Иванова Е.Ю.

Репаративные эффекты парикальцитола и кальцитриола в лечении кардиоренального синдрома и хронической нефропатии аллогraftа

Эпидемиология и профилактика

Карпунина Н.С., Туев А.В., Гизатуллина Г.Г.

Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди некоторых категорий жителей Пермского края

Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А.

Биохимические показатели, маркеры доклинического поражения стенки сонных артерий у пациентов с различной степенью сердечно-сосудистого риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007)

Сергиенко И.В., Уразалина С.Ж., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А.

Тактика выявления и лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Опечатка

Мнение по проблеме

Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Рыкова А.М.

Бисопролол: эффективность применения при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Обзоры

Мунгер М.А.

Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития

Лиман Т.А., Виноградов В.Ф., Алексеев Д.В., Качалова А.С., Разыграев Р.А.

Психовегетативные и соматические взаимосвязи у больных ишемической болезнью сердца

Димов А.С., Петрова А.В.

Функционально-морфологические основы типологии ишемической болезни сердца

Некрологи

Памяти профессора Люсова Виктора Алексеевича

Информация

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов 1-2 июня 2012г. Самара

Отчет о проведении Российского национального конгресса кардиологов и IX съезда кардиологов России, 11-13 октября 2011 года

58 *Kharlamov A.N., Perrish A.N., Gabinsky Ya.L., Ronne Kh., Ivanova E. Yu.*

Reparative effects of paricalcitol and calcitriol in patients with cardio-renal syndrome and chronic allograft nephropathy

Epidemiology and Prevention

70 *Karpunina N.S., Tuev A.V., Gizatullina G.G.*

Prevalence of behavioural cardiovascular risk factors in Perm Region population

74 *Urazalina S.Zh., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A.*

Biochemical parameters and markers of preclinical pathology of carotid artery wall in patients with different levels of cardiovascular risk by the ESH/ESC scale (2003, 2007)

81 *Sergienko I.V., Urazalina S.Zh., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A.*

Identification and treatment of patients with high cardiovascular risk

87 **Erratum**

Opinion upon problem

88 *Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Rykova A.M.*

Bisoprolol effectiveness in arterial hypertension and coronary heart disease

Reviews

93 *Munger M. A.*

Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection. Current evidence and future directions

105 *Liman T.A., Vinogradov V.F., Alexeev D.V., Kachalova A.S., Razygraev R.A.*

Psycho-vegetative and somatic associations in patients with coronary heart disease

110 *Dimov A.S., Petrova A.V.*

Structural and functional base of coronary heart disease typology

Obituaries

117 Professor Viktor A. Lusov

Information

118 International Scientific and Educational Forum of Young Cardiologists "Cardiology: Present and Future" June 1st-2nd 2012, Samara

119 Report on the Russian National Cardiology Congress and the IX Assembly of Russian cardiologists, October 11-13th 2011

Особенности антигипертензивной терапии в профилактике развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности лечению

Н.А. Козиолова^{1*}, И.М. Шатунова², И.А. Лазарев²

¹Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера. Пермь, Россия;

²Поликлиника ОАО «ГАЗПРОМ». Москва, Россия

Antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy prevention in patients with essential arterial hypertension and high treatment compliance

N.A. Koziolova^{1*}, I.M. Shatunova², I.A. Lazarev²

¹Acad. E.A. Vagner State Medical Academy. Perm, Russia; ²Gazprom Polyclinic. Moscow, Russia

Цель. Определить особенности антигипертензивной терапии (АГТ) в профилактике развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) без поражения органов-мишеней (ПОМ) при высокой приверженности лечению.

Материал и методы. Проведено когортное, проспективное исследование. В исследование включены 428 больных ГБ без ПОМ. Длительность наблюдения составила $8,8 \pm 2,6$ лет.

Результаты. Частота развития ГЛЖ в дебюте при высокой приверженности лечению составила 36,9 %. Интенсивность АГТ была выше в группе (гр.) больных с ремоделированием ЛЖ, и характеризовалась более высокой частотой использования комбинированной АГТ и β -адреноблокаторов.

Заключение. У больных ГБ на фоне высокой приверженности лечению частота возникновения ГЛЖ ниже, чем в общей популяции. Более высокая интенсивность АГТ в гр. больных с ГЛЖ, вероятно, связана с частичной резистентностью к ней у этой категории больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда левого желудочка, приверженность лечению, антигипертензивная терапия, β -адреноблокаторы, профилактика.

Aim. To investigate the features of antihypertensive therapy (AHT), as a method of left ventricular hypertrophy (LVH) prevention, in patients with essential arterial hypertension (EAH), absence of target organ damage (TOD), and high treatment compliance.

Material and methods. This prospective cohort study included 428 patients with EAH and no TOD (mean follow-up $8,8 \pm 2,6$ years).

Results. In patients with EAH, and high treatment compliance, LVH incidence was 36,9 %. AHT was more aggressive in patients with LV remodelling, and was characterised by higher rates of combined treatment or β -adrenoblocker treatment.

Conclusion. In EAH patients with high treatment compliance, LVH incidence was lower than in general population. More aggressive AHT among patients with LVH could be explained by potential therapy resistance in this clinical group.

Key words: Essential arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, treatment compliance, antihypertensive therapy, beta-adrenoblockers, prevention.

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: nakoziolova@mail.ru

Тел.: 8 902 471 47 85, факс: 8 3422 44 29 49

[¹Козиолова Н.А. (*контактное лицо) — заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ²Шатунова И.М. — заведующая кардиологическим кабинетом поликлиники, ³Лазарев И.А. — заведующий терапевтическим отделением № 1, заместитель главного врача].

В многочисленных исследованиях представлены сравнительные данные регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на фоне применения различных классов антигипертензивных препаратов (АГП) [1,2].

Однако, во многих из них уровень приверженности больного лечению, выбор АГП внутри класса, применение фиксированных комбинаций лекарственных средств, применение статинов и антиагрегантов при наличии высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) не учитываются [3,4].

Недостаточно изученным остается вопрос о возможностях антигипертензивной терапии (АГТ) не столько в коррекции ГЛЖ, сколько в ее профилактике у больных гипертонической болезнью (ГБ) без поражения органов мишеней (ПОМ) в дебюте [5-7].

Известно, что снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне АГП у больных артериальной гипертензией (АГ) предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца, внезапная сердечная смерть (ВСС) [8,9].

Вклад АГТ в снижение риска сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных ГБ без ПОМ отражен недостаточно [10].

Оценка влияния АГТ на регресс и профилактику ГЛЖ в основном представлена в клинических исследованиях. Отличительной особенностью этих исследований является высокая приверженность больных лечению. Тем не менее, ограничения в выборе АГП в клинических испытаниях, обусловленные условиями протокола, не позволяют их результаты использовать в реальной клинической практике [11,12].

Соответственно данные оценки влияния АГТ на регресс и профилактику ГЛЖ у больных ГБ в условиях высокой приверженности больного лечению в реальной клинической практике в основном отсутствуют.

На базе поликлиники ОАО «Газпром» (г. Москва) была разработана и внедрена такая система диспансерного наблюдения за больными ГБ, которая обеспечивала соблюдение постоянного динамического наблюдения за больными с адекватной коррекцией лечения со стороны участкового терапевта и при необходимости кардиолога, а также высокую приверженность больных рекомендациям на основе опосредованной материальной мотивации как со стороны больного, так и со стороны врача.

Оценка влияния АГТ на профилактику ГЛЖ в условиях внедрения данной системы диспансерного наблюдения за больными ГБ представлена в работе.

Цель исследования — определить особенности АГТ в профилактике развития ГЛЖ у больных

ГБ без ПОМ при высокой приверженности лечению и длительном динамическом наблюдении.

Материал и методы

Выполнено когортное проспективное клиническое исследование. За 5 лет (1999-2003 гг.) по обращению к кардиологу поликлиники в исследование были включены 428 пациентов с ГБ, из них 208 (48,6 %) мужчин и 220 (51,4 %) женщин, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Средний возраст составил $53,5 \pm 8,3$ лет. 1 степень (ст.) повышения АД наблюдалась у 331 (61,3 %) больного, 2 ст. — у 139 (25,8 %), 3 ст. — у 70 (12,9 %) обследованных. Высокий риск ССО выявлен у 61 (14,3 %) больного, средний — у 243 (56,8 %), низкий — у 124 (28,9 %). Критериями включения служили: наличие ГБ, отсутствие признаков ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС) согласно Рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999), отсутствие постоянного приема АГП, обязательное диспансерное наблюдение в условиях поликлиники. Критерии исключения следующие: вторичный генез АГ, наличие сопутствующих заболеваний сердца, сосудов, почек и эндокринных органов, других сопутствующих заболеваний, требующих постоянной терапии. Средний стаж ГБ составил $5,36 \pm 4,58$ лет. Средний период наблюдения — $8,8 \pm 2,6$ лет. Выбор и структура АГТ для обследованных осуществлялась с учетом факторов риска (ФР), ст. повышения АД, уровня риска ССО в исходе согласно Рекомендациям ВОЗ (1999), и коррекции ее с учетом достижения и поддержания целевого уровня АД согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2004, 2008. Назначение больным ГБ статинов и антиагрегантов осуществляли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2003, 2007.

Приверженность лечению оценивали по достижению уровня целевого офисного клинического АД и при самоконтроле, среднему баллу по вопроснику Мориски-Грина [13].

Динамическое диспансерное наблюдение за больными ГБ проводилось в соответствии с программой первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), разработанной в поликлинике ОАО «ГАЗПРОМ» (г. Москва) для лиц, прикрепленных к ней. В исследовании у больных ГБ дополнительно к диспансерным мероприятиям оценивали ГЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ) при взятии на диспансерный учет и далее ежегодно с помощью ультразвукового сканера «Sonos 7500 Live 3D» (Philips, Нидерланды) в М-модальном и двухмерном режимах через левый парастеральный доступ. ММЛЖ определяли по формуле Devereux RB, 1977, Reichek N, 1985. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле Dubois D, 1975. Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин согласно Рекомендациям ЕОК 2003 [14]. За период наблюдения каждому больному было выполнено в среднем $4,9 \pm 0,3$ ЭхоКГ исследований.

Для определения частоты развития ГЛЖ и особенностей АГТ при ее возникновении больные в конце периода наблюдения в зависимости от уровня ИММЛЖ были разделены на 2 группы (гр.): I гр. (n=270) — больные с ГЛЖ; II гр. (n=158) — пациенты с нормальным ИММЛЖ.

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика больных по группам обследуемых в дебюте (n=428)

ФР	I гр. ГЛЖ (-) (n=270)	95 % ДИ	II гр. ГЛЖ (+) (n=158)	95 % ДИ
	Возраст, лет	52,31 ± 8,10	51,34-53,28	55,16 ± 7,54
Пол, м/ж, абс./%	122(45,2)/ 148(54,8)	43,36-47,04/ 51,86-57,74	86(54,4)/ 72(45,6)	0,52-0,57/ 0,42-0,50
Длительность АГ, лет	7,57 ± 5,65	6,90-8,24	10,04 ± 6,84	8,97-11,11
Курение, абс./%	51 (18,9)	0,12-0,26	30 (19,0)	0,07-0,31
Наследственность, абс./%	60 (22,2)	0,19-0,25	31 (19,6)	0,12-0,28
ИМТ, кг/м ²	29,34 ± 4,31	28,83-29,85	30,37 ± 4,88	29,91-31,13
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , абс./%	93 (34,4)	0,31-0,38	64 (40,5)	0,36-0,45
САД исходное офисное, мм рт. ст.	162,46 ± 16,85	160,45-164,47	165,77 ± 18,18	162,93-168,61
ДАД исходное офисное, мм рт. ст.	100,47 ± 7,01	99,63-101,31	103,41 ± 9,66	101,90-104,92
ОХС, ммоль/л	5,20 ± 0,93	5,09-5,31	5,33 ± 0,95	5,18-5,48
ХС ЛНП, ммоль/л	3,22 ± 0,94	3,11-3,33	3,39 ± 0,83	3,26-3,31
ТГ, ммоль/л	1,41 ± 0,72	1,32-1,50	1,51 ± 0,80	1,38-1,64
ТГ > 1,7 ммоль/л, абс./%	56 (20,7)	0,15-0,27	41 (25,9)	0,26-0,33
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40 ± 0,23	1,37-1,43	1,39 ± 0,41	1,33-1,45
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,57 ± 1,01	5,45-5,69	5,84 ± 1,24	5,65-6,03

Примечание: ГЛЖ (+) — наличие ГЛЖ; ГЛЖ (-) — отсутствие ГЛЖ; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и 95 % доверительный интервал (95 %ДИ) для среднего. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%) и 95 %ДИ. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для всех данных гипотеза о нормальности была отвергнута. При сравнении показателей двух гр. при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — Манна-Уитни; для качественных показателей — точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для изучения взаимосвязи между возникновением ГЛЖ и полом, а также недостижением целевого уровня АД были определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95 %ДИ для ОШ и ОР при составлении таблиц сопряженности 2x2 с расчетом критерия χ^2 и вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йэйтса на непрерывность. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными. Для определения предикторов и их информативности для развития ГЛЖ у больных ГБ при высокой приверженности лечению был выполнен многофакторный анализ по методу Байеса с построением решающих правил, использующих различные наборы признаков. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса.

Результаты

Частота развития ГЛЖ у больных ГБ без ПОМ в дебюте при высокой приверженности лечению составила 36,9 % (95 %ДИ=0,34-0,40).

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика больных по гр. обследуемых в дебюте представлена в таблице 1.

Различия по частоте развития ГЛЖ в зависимости от пола были статистически значимыми. Тем не менее, оценка 95 %ДИ для ОШ и ОР, которые составляли 1,45 и 1,26 соответственно, не показала статистически значимых значений ОР и ОШ для развития ГЛЖ у больных ГБ (95 %ДИ для ОШ=0,97-1,64; для ОР=0,96-2,19).

При корреляционном анализе были получены следующие данные: выявлены прямые, средней ст. зависимости, достоверные связи между ИММЛЖ и возрастом больного ($r=0,41$; $p=0,036$), а также длительностью АГ ($r=0,39$; $p=0,011$), ИМТ ($r=0,44$; $p=0,028$), исходным уровнем офисного диастолического АД (ДАД) ($r=0,49$; $p=0,045$).

Приверженность к лечению в обеих группах была высокой (таблица 2).

Найдены достоверные различия между гр. по частоте достижения офисного систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст., ДАД < 90 мм рт.ст. и САД/ДАД < 140/90 мм рт.ст. при равнозначных значениях среднего офисного САД и ДАД в конце исследования в гр. Однако значения 95 % ДИ для ОШ и ОР развития

Таблица 2

Сравнительный анализ приверженности лечению у обследованных с ГЛЖ и без нее в конце периода наблюдения

Показатели приверженности	I гр.		II гр.	
	ГЛЖ (-) (n=270)	95 % ДИ	ГЛЖ (+) (n=158)	95 % ДИ
САД в конце исследования, офисное, мм рт.ст.	126,59 + 13,86	124,94-128,24	128,95 + 11,56	127,15-130,75
Достижение офисного САД < 140 мм рт.ст., абс./%	240 (88,9)	0,88-0,90	136 (86,1)	0,85-0,87
ДАД в конце исследования, офисное, мм рт.ст.	81,95 + 5,06	81,35-82,55	82,17 + 7,36	81,02-83,32
Достижение офисного ДАД < 90 мм рт.ст., абс./%	224 (83,0)	0,81-0,85,	121 (76,6)	0,75-0,77
Достижение офисного САД/ДАД < 140/90 мм рт.ст., абс./%	217 (80,4)	0,79-0,82	118 (74,7)	0,72-0,77
Регулярное ведение дневника самоконтроля АД, абс./%	12 (4,4)	0,06-0,15	10 (6,3)	0,04-0,17
Ведение дневника самоконтроля АД 2-8 раз в год в течение нескольких дней, абс./%	148 (54,8)	0,52-0,58	93 (58,9)	0,55-0,63
Ведение дневника самоконтроля АД 1 раз в год в течение нескольких дней, абс./%	61 (22,6)	0,17-0,28	40 (25,3)	0,21-0,30
Отсутствие дневника самоконтроля АД, абс./%	49 (18,2)	0,15-0,22	15 (9,5)	0,01-0,20
Вопросник Мориски-Грина, баллы	3,76+0,21	3,74-3,77	3,72+0,14	3,70-3,74

Примечание: ГЛЖ (+) — наличие ГЛЖ; ГЛЖ (-) — отсутствие ГЛЖ.

Таблица 3

Структура терапии обследованных с ГЛЖ и без нее в конце периода наблюдения

Компоненты терапии	I гр.		II гр.	
	ГЛЖ (-) (n=270)	95 % ДИ	ГЛЖ (+) (n=158)	95 % ДИ
Не лечились, абс./%	15 (5,6)	-0,06-0,17	4 (2,5)	-0,19-0,24
Монотерапия, абс./%	115 (42,6)	0,39-0,46	57 (36,1)	0,34-0,38
Комбинированная терапия, абс./%	140 (51,9)	0,49-0,55	97 (61,4)	0,59-0,64
2 препарата, абс./%	94 (34,8)	0,30-0,39	65 (41,1)	0,39-0,43
3 препарата, абс./%	43 (15,9)	0,08-0,24	28 (17,7)	0,09-0,26
4 препарата, абс./%	3 (1,1)	-0,10-0,12	3 (1,9)	-0,30-0,66
Мочегонные, абс./%	102 (37,8)	0,34-0,42	70 (44,3)	0,41-0,47
β-АБ, абс./%	106 (39,3)	0,37-0,42	86 (54,4)	0,52-0,57
ИАПФ, абс./%	115 (42,6)	0,39-0,46	70 (44,3)	0,41-0,47
БРА, абс./%	84 (31,1)	0,29-0,33	52 (32,9)	0,27-0,39
АК, абс./%	27 (10,0)	-0,01-0,21	24 (15,2)	0,12-0,18
Статины, абс./%	81 (30,0)	0,22-0,38	47 (29,7)	0,24-0,36
Антиагреганты, абс./%	49 (18,1)	0,16-0,21	37 (23,4)	0,18-0,29
Оригинальные препараты, абс./%	233 (86,3)	0,86-0,87	139 (88,0)	0,86-0,90
Препараты-генерики, абс./%	22 (8,1)	0,04-0,12	15 (9,5)	-0,02-0,21

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов АТ II.

ГЛЖ при недостижении офисного САД < 140 мм рт.ст. — ОШ=1,29, 95 %ДИ=0,69-2,42; ОР=1,17, 95 %ДИ=0,78-1,63; ДАД < 90 мм рт.ст. — ОШ=1,49, 95 %ДИ=0,89-2,48; ОР=1,27, 95 %ДИ=0,92-1,68 и САД/ДАД < 140/90 мм рт.ст. — ОШ=1,39, 95 %ДИ=0,85-2,27; ОР=1,22, 95 %ДИ=0,90-1,61 были статистически недостоверными.

Следует отметить, что интенсивность АГТ была достоверно выше в I гр. (таблица 3). Так, частота комби-

нированной АГТ в I гр. составила 51,9 % (95 %ДИ=0,49-0,55), во II — 61,4 % (95 %ДИ=0,59-0,64). Во II гр. пациенты достоверно чаще получали β-адреноблокаторы (β-АБ) — 54,4 % (0,95 %ДИ для I гр. =0,37-0,42; для II гр. =0,52-0,57).

В обеих гр. ~ 30 % больных ГБ получали статины, ~ 20 % — антиагреганты без достоверных различий между гр. Пациенты обеих гр. с высокой степенью достоверности чаще получали оригинальные

препараты (95 %ДИ=0,86-0,88), чем генерики (95 %ДИ=0,01-0,16).

При многофакторном анализе наиболее значимыми предикторами в отношении развития ГЛЖ у больных ГБ при высокой приверженности лечению в течение длительного периода наблюдения явились возраст больного, длительность ГБ, интенсивность АГТ, ИМТ, исходный уровень ДАД. Признаки представлены в порядке убывания их значимости.

Обсуждение

Более близки для сравнения частоты развития ГЛЖ у больных ГБ результаты субанализа клинического исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [15]. Распространенность ГЛЖ в субанализе по аналогичному ЭхоКГ критерию, используемому и в настоящей работе, составил 70 %, что в ~ 2 раза превышает полученные данные и позволяет расценить выявленную частоту развития ГЛЖ у больных ГБ при высокой приверженности лечению как низкую.

Внедрение в реальную клиническую практику высокой приверженности лечению больных ГБ, как это было организовано в поликлинике ОАО “Газпром” и аргументировано, прежде всего, достижением целевого АД у 75 % (74,7-80,4 %) больных, было обусловлено высоким социальным статусом пациентов, возможностью получать полную интересующую больного информацию, значительной ст. мотивации выполнения своих задач как со стороны больного, так и со стороны врача, работающих в системе ОАО “Газпром”, в чем определенное значение имел материальный фактор. Позитивное влияние этих причин на повышение приверженности лечению изучалось в ряде исследований [16,17].

В I гр. интенсивность АГТ была выше, чем в гр. пациентов с нормальным ИММЛЖ, что не обеспечило должного кардиопротективного эффекта. Этот парадоксальный факт можно объяснить несколькими причинами.

Во-первых, вероятной генетической предрасположенностью к развитию ГЛЖ данной категории больных ГБ. На экспериментальных моделях животных было обнаружено, что генетический дефицит ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который является негативным регулятором АТ II, стимулируя его образование, приводит к развитию и прогрессированию ГБ, фиброза миокарда, ГЛЖ и в последующем диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ [18]. Патологические белки Кальсарцин и СОQ7, образующиеся при биосинтезе убихинона [19], способствуют раннему развитию ГЛЖ у животных с АГ. Хорошо известно, что при наличии DD генотипа гена АПФ у больных ГБ лечение ингибиторами АПФ (ИАПФ) не обеспечивает должного регресса ГЛЖ [20].

Во-вторых, при наличии некоторых генетических дефектов кардиопротективное действие АГП

может снижаться. В исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) было показано, что при наличии полиморфизма генотипа β_1 -трансформирующего фактора роста эффективность β -АБ в плане снижения ИММЛЖ была ниже, чем БРА [21]. В исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), валсартан обеспечивал больший регресс ГЛЖ, чем амлодипин у больных ГБ высокого риска [22].

В-третьих, развитие ГЛЖ даже при более интенсивной терапии могло быть обусловлено худшей приверженностью этой гр. больных немедикаментозным рекомендациям. В частности известно, что у солечувствительных больных АГ при игнорировании рекомендаций по ограничению употребления поваренной соли, чаще развивается и быстрее прогрессирует ГЛЖ в сравнении с солерезистентными больными, несмотря на достижение одинакового уровня АД [23].

В-четвертых, в I гр. больных, возможно, было больше пациентов с низкорениновой формой АГ, которая сопровождается дисгомеостазом цинка, магния и кальция, вторичным гиперпаратиреоидизмом, значительной выраженностью окислительного стресса (ОС) с формированием фиброза миокарда и прогрессированием ГЛЖ [24].

Больные, у которых возникла ГЛЖ, чаще принимали β -АБ, что не привело к профилактике ее развития. Недостаточная эффективность β -АБ может быть аргументирована тем, что у ряда больных может встречаться генетический полиморфизм β -адренергических структур, что предрасполагает к развитию ГЛЖ и, возможно, более низкому эффекту β -АБ. Есть сведения о том, что наличие генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 β -адренергических структур в > 2 раза увеличивает риск развития ГЛЖ [25]. Низкий эффект β -АБ в предупреждении развития ГЛЖ и ее регрессе может быть обусловлен также известным фактом, что приверженность β -АБ и диуретикам ниже, чем другим основным классам АГП [26]. По данным национального регистра Нидерландов приверженность терапии β -АБ и диуретиками среди 2325 больных ГБ была самой низкой. В сравнении с антагонистами кальция (АК) и ИАПФ приверженность β -АБ была ниже на > 50 % [27]. По данным субанализа исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было показано, что терапия, основанная на АК (амлодипин), в большей ст. обеспечивает регресс ГЛЖ по динамике ЭКГ критериев, чем лечение, основанное на β -АБ (атенолол), независимо от уровня АД у больных ГБ при наблюдении > 5 лет [28].

Один из последних обзоров по оценке влияния различных классов АГП на предупреждение и регресс ГЛЖ у больных ГБ также подтвердил, что блокаторы

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (а не β -АБ) имеют дополнительные преимущества в сравнении с другими гр., т. к. в большей ст. тормозят развитие миокардиального фиброза [29].

Заключение

Таким образом, в представленном исследовании частота развития ГЛЖ у больных ГБ без ПОМ в исходе

при высокой приверженности лечению и эффективном контроле АД у > 80 % больных в течение 8 лет наблюдения составила 36,9 %. Предикторами развития ГЛЖ явились возраст больных, длительность АГ, ИМТ и исходный уровень офисного ДАД. Интенсивность АГТ, характеризующаяся более высокой частотой использования комбинированной АГТ и назначения β -АБ, была выше в гр. больных с ГЛЖ.

Литература

1. Ferreira Filho C, Abreu LC, Valenti VE, et al. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. Clinics (Sao Paulo) 2010; 65(7): 723-8.
2. Weir MR, Townsend RR. What is left ventricular hypertrophy and is there a reason to regress left ventricular hypertrophy? J Clin Hypertens (Greenwich) 2009; 11(8): 407-10.
3. Simpson HJ, Gandy SJ, Houston JG, et al. Left ventricular hypertrophy: reduction of blood pressure already in the normal range further regresses left ventricular mass. Heart 2010; 96(2): 148-52.
4. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119(4): 530-7.
5. Gray RP, Turner MA, Sheridan DJ, Fry CH. The role of angiotensin receptor-1 blockade on electromechanical changes induced by left ventricular hypertrophy and its regression. Cardiovasc Res 2007; 73(3): 539-48.
6. Munger MA. Use of Angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection: current evidence and future directions. P T 2011; 36(1): 22-40.
7. Simko F, Pechanova O. Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. J Hypertens 2010; 28 Suppl 1: S1-6.
8. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. Circulation 2007; 116(7): 700-5.
9. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292(19): 2343-9.
10. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, et al. A comparison between diuretics and angiotensin-receptor blocker agents in patients with stage I hypertension (PREVER-treatment trial): study protocol for a randomized double-blind controlled trial. Trials 2011; 12: 53.
11. Poppe KK, Doughty RN, Yu CM, et al. MeRGE collaborators. Understanding differences in results from literature-based and individual patient meta-analyses: an example from meta-analyses of observational data. Int J Cardiol 2011; 148(2): 209-13.
12. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. JACC 2010; 55(5): 415-27.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24: 67-74.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
15. Devereux RB, Bella J, Boman K, et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. Blood Press 2001; 10(2): 74-82.
16. Santa-Helena ET, Nemes MI, Eluf Neto J. Risk factors associated with non-adherence to anti-hypertensive medication among patients treated in family health care facilities. Cad Saude Publica 2010; 26(12): 2389-98.
17. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, et al. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. J Cardiovasc Dis Res 2010; 1(4): 196-202.
18. Zhong J, Basu R, Guo D, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Suppresses Pathological Hypertrophy, Myocardial Fibrosis, and Cardiac Dysfunction. Circulation 2010; 122(7): 717-28.
19. Gallego-Delgado J, Lazaro A, Osende JJ, et al. Proteomic analysis of early left ventricular hypertrophy secondary to hypertension: modulation by antihypertensive therapies. J Am Soc Nephrol 2006; 17(12 Suppl 3): S159-64.
20. Kohno M, Yokokawa K, Minami M, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med 1999; 106(5): 544-9.
21. Hallberg P, Lind L, Billberger K, et al. Transforming growth factor beta1 genotype and change in left ventricular mass during antihypertensive treatment--results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). Clin Cardiol 2004; 27(3): 169-73.
22. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2049-51.
23. Coca A, De la Sierra A. Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy. Adv Exp Med Biol 1997; 432: 91-101.
24. Bhattacharya SK, Gandhi MS, Kamalov G, et al. Myocardial remodeling in low-renin hypertension: molecular pathways to cellular injury in relative aldosteronism. Curr Hypertens Rep 2009; 11(6): 412-20.
25. Минушкина Л.О., Никитин А.Г., Бражник В.А. и др. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β -адренореактивных структур. Кардиология 2010; 50(1): 9-15.
26. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. Circulation 2011; 123(15): 1611-21.
27. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. J Hypertens 2005; 23: 2101-7.
28. Berglund T, Dahl f B, Sever P, et al. Differential regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by amlodipine versus atenolol in the ASCOT-trial. J Hypertens 2008; 26(suppl 1): S254. Abstract PS17/TUE/05.
29. Milan A, Caserta MA, Avenatti E, et al. Anti-hypertensive drugs and left ventricular hypertrophy: a clinical update. Int Emerg Med 2010; 5(6): 469-79.

Поступила 24/08-2011

Сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

С.В. Недогода*, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Comparative effectiveness of perindopril and enalapril in patients with arterial hypertension and obesity

S.V. Nedogoda*, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachok, V.V. Tsoma, G.G. Mazina, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценка антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические показатели периндоприла и эналаприла у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (Ож).

Материал и методы. В слепое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (периндоприл vs эналаприла на протяжении 24 нед.) были включены 60 больных АГ и Ож.

Результаты. Выявлены достоверные различия в пользу периндоприла по антигипертензивной эффективности, кардио-, ангио-, нефропротекции и способности улучшать показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. Только периндоприл уменьшает проявления инсулинорезистентности, гиперлептинемии и воспаления у пациентов с АГ и Ож. Терапия периндоприлом в отличие от эналаприла оказывает выраженное положительное влияние на антропометрические показатели и размер жировых отложений.

Заключение. При сочетании АГ и Ож периндоприл имеет преимущества перед эналаприлом по своей антигипертензивной эффективности, органопротекции и влиянию на ключевые гуморальные факторы, влияющие на рост массы тела и повышение АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, периндоприл, эналаприл.

Aim. To assess the antihypertensive effectiveness of perindopril and enalapril, as well as their effects on metabolic parameters, in patients with arterial hypertension (AH) and obesity (O).

Material and methods. This blind, randomized, controlled, parallel comparative study included 60 patients with AH and O, who were administered perindopril or enalapril for 24 weeks.

Results. Perindopril demonstrated significantly better antihypertensive effectiveness, cardio-, angio-, and nephroprotection, as well as an improvement in lipid, carbohydrate, and purine metabolism parameters. In patients with AH and O, only perindopril had beneficial effects on insulin resistance, hyperleptinemia, and inflammation. In contrast to enalapril treatment, perindopril therapy was associated with a marked improvement in anthropometry parameters and a reduction in fat tissue deposits.

Conclusion. In patients with a combination of AH and O, perindopril was superior to enalapril in terms of antihypertensive effectiveness, organ protection, and the effects on key humoral factors determining body mass increase and blood pressure elevation.

Key words: Arterial hypertension, obesity, perindopril, enalapril.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А.А. — аспирант кафедры, Чумачок Е.В. — аспирант кафедры, Цома В.В. — ассистент кафедры, Мазина Г.Г. — аспирант кафедры, Саласюк А.С. — аспирант кафедры, Барыкина И.Н. — ассистент кафедры].

В настоящее время число лиц с избыточной массой тела (ИЗМТ) неуклонно растет. Однако, в существующих международных и национальных рекомендациях особенности антигипертензивной терапии (АГТ) при ожирении (Ож) не обсуждаются. Важно подчеркнуть, что АГТ при Ож и метаболическом синдроме (МС) может иметь достаточно существенные различия [35].

Известно, что при артериальной гипертензии (АГ) на фоне Ож выявляются выраженная дисфункция эндотелия сосудов — избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров, прежде всего оксида азота (NO), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadrenalовой систем (САС) — высокий уровень лептина, спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса (СВ), усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона за счет гиперинсулинемии (ГИ) и сдавления почек жировой тканью, задержка жидкости и гиперволемиа, повышенное содержание натрия и кальция в стенке сосудов, ночное obstructивное апное.

У подавляющего числа пациентов с АГ и Ож имеется инсулинорезистентность (ИР). У них наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (ПОМ): гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящая к диастолической дисфункции миокарда, повышение ригидности крупных артерий, гипофильтрация в почках и микроальбуминурия (МАУ). Типичными метаболическими нарушениями при АГ являются нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и мочевой кислоты (МК). Все эти особенности существенно влияют на выбор антигипертензивного препарата (АГП) для коррекции артериального давления (АД) у больных с Ож [4].

Сегодня ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартаны считают наиболее перспективными классами АГП для коррекции АГ у пациентов с Ож [5,6,22,24]. Однако имеющиеся немногочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ), проведенные у этой категории пациентов, выявили существенные различия между препаратами одного класса [10,12].

Для пациентов с АГ и Ож представляется принципиально важным оценить влияние АГП на адипокины, которые продуцируются жировой тканью, которая в настоящее время рассматривается уже не как энергетическое депо, а эндокринный и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма. Среди более чем 50 адипокинов при Ож наибольшая роль в патогенезе как самого Ож, так и ассоциированных с ним заболеваний и состояний, отводится резистину, грелину, висфатину, апелину, адипонектину, фактору некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкину 6 (ИЛ-

6). Но, безусловно, наиболее изученным и важным адипокином при Ож является лептин — гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Через влияние на специфические рецепторы гипоталамуса лептин изменяет экспрессию нейропептидов, регулирующих потребление и расход энергии в организме. При Ож развивается компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина с развитием через механизм обратной связи лептинорезистентности (гиперлептинемии). Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при АГ и Ож: стимуляция САС, повышение скорости развития фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление ИР.

Представляется клинически важным найти препарат “лидер”, поскольку пациент с сочетанием АГ и Ож требует не только нормализации АД, но максимально возможной коррекции всех других модифицируемых факторов риска (ФР).

В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), в т.ч. лептин, двух ИАПФ — периндоприла и эналаприла у пациентов с АГ и Ож.

Материал и методы

В клиническое исследование были включены 60 пациентов: 31 мужчина и 29 женщин, в возрасте 18-60 лет включительно и имеющие индекс МТ (ИМТ) $> 27 \text{ кг/м}^2$. НТГ определяли при ее уровне в плазме крови натощак $< 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Систолическое АД (САД), определенное по методу Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя > 140 мм рт.ст. и < 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт.ст. и < 100 мм рт.ст. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших АГП, или после “отмывочного” периода сроком 2 нед. Дизайн простого, слепого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах (гр.) представлен на рисунке 1. Пациенты были рандомизированы “методом конвертов” на 2 гр.: I гр. принимала периндоприл (ПРЕСТАРИУМ “А”, Лаборатории Сервьё, Франция) в дозе 10 мг/сут., II гр. принимала эналаприл (РЕНИТЕК) в дозе 20 мг/сут. на протяжении 24 нед. Препараты пациенты получали на соответствующих визитах, и в процессе лечения оценивалась приверженность пациентов терапии. В каждой гр. пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ: диета, повышение физической активности. Препараты для снижения веса ни в одной из гр. не использовались. Все пациенты, до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.



Рис. 1 Сравнительное исследование периндоприла и эналаприла при АГ и Ож.

СМАД выполняли на аппарате “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Comprolog, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации (ИА) и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммуноферментным методом. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест.

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ VMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически зна-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл 10 мг/сут.	Эналаприл 20 мг/сут.
Число пациентов, п	30	30
Возраст, годы	49,7±8,2	47,8±8,1
Длительность АГ	6,9±3,2	6,2±3,1
Мужчины/женщины	16/14	15/15
Курят//не курят	16/14	14/16
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	17	19
ГХС	26	23
МАУ	18	16
ГЛЖ	29	28

Примечание: ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
САД ₂₄ , мм рт.ст.	155,9±11,9/132,2±8,1*	153,1±11,2/141,9±8,3
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	98,9±9,1/81,1±6,2*	97,4±7,9/85,1±7,9
ЧСС ₂₄ , мм рт.ст.	76,1±7,2/70,1±7,1*	77,9±6,7/76,8±6,9
САД _д , мм рт.ст.	164,8±13,6/135,2±11,5*	158,6±12,3/142,1±10,9
ДАД _д , мм рт.ст.	100,7±8,4/90,3±8,1*	99,3±9,1/93,4±8,8
ЧСС _д , мм рт.ст.	78,6±6,9/71,5±6,6*	78,3±6,7/77,9±6,5
САД _н , мм рт.ст.	143,4±9,7/133,5±9,6*	141,1±10,3/134,2±9,1
ДАД _н , мм рт.ст.	91,5±6,9/85,7±6,8*	90,6±7,1/88,4±6,9
ЧСС _н , мм рт.ст.	70,5±6,2/66,1±6,1*	69,1±6,1/68,4±6,1
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,7±2,6/14,7±2,3*	17,3±2,1/15,4±2,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,9±2,3/12,1±2,2*	13,2±2,4/12,6±2,2
Night-peaker, %	10/0	5/0
Non-dipper, %	40/10	40/20
Dipper, %	40/85	40/65
Over-dipper, %	10/5	15/15

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между гр.

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ показателей при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ФВ, %	61,2+2,9/68,5+3,8*	63,4+3,1/66,7+4,1
УИ, мл/м ²	40,1+2,7/44,1+2,9	42,3+2,9/43,9+3,1
СИ, л/мин/м ²	2,2+0,4/2,5+0,4	2,4+0,3/2,6+0,3
КДР, мм	46,3+2,1/45,1+2,1	47,7+2,2/46,9+2,3
КСР, мм	31,7+1,9/31,1+1,8	30,9+1,7/30,1+1,6
МЖП, мм	10,8+0,3/10,5+0,3	10,7+0,3/10,5+0,3
ЗСЛЖ, мм	10,53+0,41/9,97+0,39*	10,11+0,39/9,99+0,37
ИММЛЖ, г/м ²	139,1+15,8/119,2+11,3*	131,4+13,1/127,7+12,6
Е/А	0,84+0,04/0,95+0,04*	0,88+0,04/0,93+0,05
ВИР, мсек	86,4+3,9/89,1+4,1	87,9+4,1/89,2+4,3
ДТ, мсек	201,9+13,8/208,9+13,9	203,6+13,4/209,7+14,3
Норма, %	15/30	20/30
КРЛЖ, %	25/20	20/20
КГЛЖ, %	35/30	35/30
ЭГЛЖ, %	25/20	25/20

Примечание: УИ — ударный индекс, СИ — сердечный индекс, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ДТ — раннее диастолическое наполнение, ВИР — время изоволюмического расслабления, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, * — $p < 0,05$ при сравнении между гр.

Таблица 4

Изменение эластичности различных сосудов при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
СПВ КФ, м/с	12,8±1,7/9,1±1,6*	12,1±1,5/11,7±1,5
СПВ КР, м/с	12,4±1,6/9,2±1,5*	11,9±1,5/11,2±1,4
Индекс аугментации, %	44,9±5,3/37,1±5,1*	41,4±5,2/39,9±4,9
Центральное давление в аорте, мм рт.ст.	141,8±5,5/131,1±5,3*	136,1±5,3/135,6±5,3
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,95±0,02*	1,02±0,03/1,02±0,03
КИМ, слева, мм	1,04±0,03/0,97±0,02*	1,03±0,03/1,02±0,02

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

чимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По основным показателям сравниваемые гр. достоверно не различались между собой.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД при различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл гораздо эффективнее снижал величину суточного (24), дневного (д) и ночного (н) САД и ДАД, чем эналаприл. Снижение САД₂₄ и ДАД₂₄ на периндоприле составляло 15,2 % и 18,1 % vs 7,3 % и 12,6 % на эналаприле ($p < 0,05$), снижение САДд и ДАДд составило 17,9 % и 10,3 % vs 10,4 % и 5,2 %, соответственно

($p < 0,05$), снижение САДн и ДАДн составило 6,9 % и 6,3 % vs 4,9 % и 2,4 %, соответственно ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что по данным СМАД при лечении периндоприлом во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое также было достоверно большим, чем при терапии эналаприлом. Кроме этого периндоприл достоверно больше снижал вариабельность (Var.) АД и скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД по сравнению с эналаприлом — на 21,4 % и 18,8 % vs 11,1 % и 4,5 %, соответственно ($p < 0,05$).

В таблице 3 представлена динамика изменений ЭхоКГ показателей функции сердца.

Периндоприл в большей степени, чем эналаприл повышал фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — на 11,9 %, 5,3 % и 14,3 % vs 5,2 %, 1,2 % и 2,8 %, соответственно ($p < 0,05$). При периндоприле было отмечено значительно большее улучшение показателя Е/А, характеризующего выраженность диастолической дис-

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ОХС, ммоль/л	6,8±2,2/6,2±2,1	6,7±2,3/6,5±2,1
ЛНП, ммоль/л	3,2±1,5/2,8±0,9	3,1±1,4/2,9±0,9
ТГ, ммоль/л	3,3±1,5/2,8±0,9	2,9±1,4/2,8±0,9
ЛВП, ммоль/л	0,81±0,21/0,99±0,26	0,84±0,22/0,86±0,23
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2±1,3/6,8±1,2	7,1±1,2/7,0±1,1
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	11,1±1,7/10,6±1,5	10,9±1,6/10,7±1,4
НВА _{1с} , %	6,9±0,3/6,5±0,2	6,9±0,3/6,8±0,3
С-пептид натощак, нг/мл	2,93±0,61/1,96±0,27	2,88±0,59/2,82±0,57
С-пептид постпр., нг/мл	3,61±0,73/2,91±0,43	3,52±0,62/3,37±0,51
Лептин, нг/мл	27,3±4,3/19,2±3,6	25,1±4,1/24,7±3,8
ИРИ мЕд/мл	23,8±3,1/20,9±2,9	21,9±2,9/21,1±2,8
МК, ммоль/л	442±41/331±32	431±39/414±29
Кр, ммоль/л	144,4±27,2/85,1±14,9	132,1±22,3/99,8±18,2

Примечание: * — p<0,05 при сравнении между гр.

Таблица 6

Динамика антропометрических показателей при терапии периндоприлом и эналаприлом

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед.	Эналаприл Исходно/24 нед.
ИМТ (кг/м ²)	31,1±2,9/29,1±2,7	30,9±2,2/30,1±1,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,91±0,05	0,98±0,06/0,93±0,05
% жировых отложений	56,9±7,1/46,8±6,6	53,1±7,1/51,4±6,9

функции, чем при терапии эналаприлом — на 13,1 % и 25,1 % vs 5,2 % и 5,7 %, соответственно (p<0,05).

В таблице 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние сосудов эластичного, мышечного типов и амортизирующих сосудов.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом, который снижал скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном участке (СПВ КФ) на 28,9 % и на каротидно-радиальном (СПВ КР) на 25,8 % vs 3,3 % и 5,9 % на эналаприле (p<0,05). Еще большие различия наблюдались по влиянию препаратов на ИА и центральное давление в аорте, которые снижались на фоне терапии периндоприлом на 17,4 % и 7,5 %. На терапии эналаприлом достоверного снижения этих показателей даже по сравнению с исходным уровнем в гр. не было. Также эналаприл не оказывал достоверного влияния на толщину КИМ, в отличие от периндоприла, который снижал их на 7,8 % и 6,7 % (p<0,05).

В таблице 5 представлена динамика изменений биохимических показателей.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. При терапии периндоприлом имело место достоверно большее снижение общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) на 8,8 % (3 % на эналаприле), 12,5 % (6,5 % на эналаприле) и 15,2 % (3,4 % на эналаприле)

на фоне повышения липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 22,2 % (2,4 % на эналаприле), соответственно.

Терапия периндоприлом достоверно больше снижала уровень глюкозы натощак и после нагрузки, уровень гликированного гемоглобина (НВА_{1с}, %), С-пептида натощак и после нагрузки, иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 5,6 % (1,4 % на эналаприле), 4,5 % (1,8 % на эналаприле), 5,8 % (2,1 % на эналаприле), 33,1 % (2,1 % на эналаприле), 19,4 % (4,3 % на эналаприле), 12,2 % (3,7 % на эналаприле), соответственно.

На терапии периндоприлом имело место снижение уровня МК на 25,1 % vs 3,9 % на эналаприле (p<0,05) и уровня креатинина (Кр) на 41,1 % vs 24,5 % на эналаприле (p<0,05). При этом количество пациентов, у которых исчезла МАУ, было в 4 раза больше в гр. периндоприла.

Принципиально важным для пациентов с АГ и Ож является снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом на 29,7 % vs 1,6 % на эналаприле (p<0,05).

В таблице 6 представлена динамика изменений ИМТ, показателя окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на различных вариантах лечения.

Только периндоприл улучшал эти показатели. Так при его применении снижение ИМТ составило 6,4 % vs 2,6 % в гр. эналаприла, ОТ/ОБ уменьшился на 8,1 % vs 5,1 % и процент жировых отложений — на 17,8 % vs 3,2 %, соответственно (езде p<0,05).

Обсуждение

Ож и ассоциированные с ним заболевания стали одной из наиболее важных проблем начала XXI века. Однако до настоящего времени, к сожалению, многие практические аспекты ведения этой весьма распространенной категории пациентов остаются за рамками существующих рекомендаций, в т.ч. по АГ. В качестве аргумента, что этот явный пробел реально существует, ссылаются на отсутствие крупных РКИ по этой тематике. Однако, “как и глобальное потепление, эпидемия Ож — разрастающийся кризис, который требует действия до того, как получены все научные данные” [19]. Вместе с тем к АГ на фоне Ож в полной мере можно отнести слова академика Б.Е. Вотчала, который утверждал, что при лечении повышенного АД “мы ставим перед собой три задачи: этиологическую, патогенетическую и симптоматическую” [33]. С этих позиций уже сегодня вполне можно выработать оптимальную стратегию фармакотерапии АГ на фоне Ож.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с Ож являются ИАПФ, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития сахарного диабета (СД). Результаты выполненного исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что речь может идти не обо всех ИАПФ, а, прежде всего, о периндоприле. В том, что терапия периндоприлом позволила достичь значительно лучшего контроля АД нет ничего удивительного, т. к. известно, что в дозе 10 мг/сут. он является наиболее эффективным ИАПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими ИАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) [12]. Высокая эффективность периндоприла была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ (Улучшенная форма Периндоприла — пРЕстарииУМ А — в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях), где у 70 % пациентов имелась ИзМТ и в исследовании во Франции, где у трети пациентов диагностировано Ож [23]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом не происходит активации САС. Более того, данные спектрального анализа [29] ритма сердца указывают на нормализацию симпатической активности. Подтверждением того, что препарат, уменьшая ИР, способен снизить ЧСС (показатель, который в условиях реальной клинической практики является косвенным маркером гиперактивации САС), являются результаты исследования ПРЕМИЯ, в котором на терапии периндоприлом было отмечено урежение ЧСС на 6,1 уд/мин. Похожие данные были получены в настоящем исследовании.

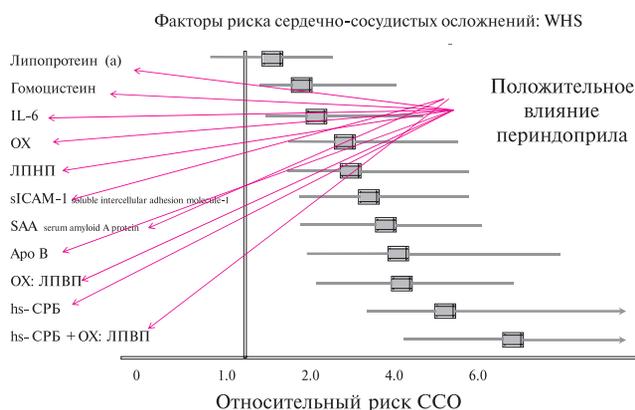
Кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла хорошо известен и его преимущест-

ва перед эналаприлом в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим контролем АД при лечении периндоприлом. Значительный вклад в органопroteкцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) служит мощным ФР сосудистых поражений.

Улучшение липидного спектра крови и особенно ТГ нельзя считать случайным артефактом, т. к. и в других исследованиях было отмечено повышение ЛВП на 0,16 ммоль/л ($p < 0,05$) при одногодичной терапии пациентов с АГ и СД-2 [13] и снижение ТГ на 0,6 ммоль/л ($p < 0,05$) при терапии пациентов с АГ по результатам двойного слепого РКИ [1]. Уменьшение гипертриглицеридемии может объяснять благоприятное влияние периндоприла на процент жировых отложений и снижение уровня МК. Интересен и тот факт, что выраженность положительного влияния на показатели липидного обмена в этом исследовании практически совпадает с результатами уже упомянутого выше российского исследования ПРЕМИЯ.

Проведенное исследование подтвердило тот факт, что периндоприл является единственным из ИАПФ положительно влияющим на пуриновый обмен. Ранее было показано, что по способности снижать уровень МК он не уступает валсартану (уместно напомнить, что именно этот класс АГП считается эталоном урикозурического действия) [27].

Данные о способности периндоприла уменьшать ИР однозначны [2]. В прямом сравнительном исследовании [8] были показаны его преимущества перед лозартаном по улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению ИР у пациентов с Ож. Аналогичные результаты были получены в российском исследовании у пациентов с ИзМТ, где было отмечено снижение уровня как ИРИ и СРБ натощак ($22,8 \pm 2,9$ и $19,7 \pm 2,3$ мЕд/мл; $3,3 \pm 0,6$ и $1,96 \pm 0,2$ нг/



Примечание: ApoB — аполипопротеин В, ЛВП — липопротеин высокой плотности.

Рис. 2 Влияние периндоприла на “новые” ФР.

мл), так и особенно их концентраций в ответ на стимуляцию глюкозой во время проведения нагрузочного теста с глюкозой ($108,1 \pm 26,9$ и $83,3 \pm 28,8$ мЕд/л; $8,0 \pm 2$ и $3,96 \pm 0,7$ нг/мл, соответственно) после терапии периндоприлом. Через 6 мес. приема препарата отношение содержания инсулина к концентрации глюкозы в крови как интегральный показатель чувствительности организма к инсулину натощак и после нагрузки глюкозой уменьшилось (натощак $3,97 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,4$; после нагрузки $17,96 \pm 4,06$ и $8,91 \pm 2,05$) [34].

Хорошо известно, жировая ткань сама способна за счет выработки активных субстанций (адипокинов) вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для АГП, применяемого для коррекции АД на фоне Ож, чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции. В представленном исследовании только периндоприл оказал положительное влияние на ключевой в патогенезе ожирения адипокин — лептин. Ранее было показано положительное влияние периндоприла не только на лептин, но и на резистин и адипонектин [21,22]. Более того, периндоприл благоприятно влияет и на так называемые “новые” факторы риска [3,8,9,11,17,20,26,28,30] ССО (рисунок 2). Причем считают, что многие из них обусловлены влиянием препарата на активность каллекреин-кининовой системы, и поэтому аналогичных эффектов при использовании сартанов добиться практически не возможно. К этому еще необходимо добавить принципиально важный факт, что при терапии периндоприлом уменьшается уровень лептина, а при терапии эналаприлом — нет [7,15,16], что еще раз было обнаружено в ходе проведенного исследования.

По данным мета-анализа [24] ИАПФ способны снижать вес пациента на 0,3-5,3 кг. У пациентов с ИзМТ доказано отсутствие негативного влияния периндоприла на ИМТ [34]. При этом необходимо отметить, что это были пациенты с Ож 2 ст. (ИМТ — $37,1 \pm 1,1$ кг/м², а ОТ/ОБ — $0,96 \pm 0,02$). В настоящем исследовании при лечении периндоприлом было достигнуто достоверное улучшение антропометрических показателей и уменьшение процента жировых отложений, что может быть объяснено более низкой ст. Ож в исследовании. Клинически важным представляется обратить внимание на то, что периндоприл также оказывает положительное

влияние на риск развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени, снижая его как ИАПФ в 2 раза [18,31,32].

Все вышеизложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства периндоприла определяют его высокую клиническую эффективность при АГ и Ож. Что же принципиально отличает периндоприл от эналаприла и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? Вероятно, это большая продолжительность антигипертензивного эффекта, максимальная среди всех ИАПФ липофильность и наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного в т.ч. исследованием EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease).

В настоящее время все более очевидно, что так называемый “класс-специфический” эффект АГП становится препятствием для их дифференцированного применения, т. к. нивелирует существенные, а самое главное, важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы.

Проведенное исследование показывает, что именно периндоприл в наибольшей степени подходит для лечения АГ при Ож, т. к. не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр ФР ССО при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обменов до улучшения антропометрических показателей).

Выводы

Терапия периндоприлом больных АГ и Ож позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании эналаприла.

Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии периндоприлом значительно более выражена, чем при лечении эналаприлом пациентов с АГ и Ож.

Периндоприл в отличие от эналаприла позволяет существенно улучшить показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уменьшить ИР и воспаление у пациентов с АГ и Ож.

Периндоприл в отличие от эналаприла оказывает выраженное положительное влияние на один из ключевых адипокинов при Ож — лептин.

Литература

- Andrejak M, Santoni JP, Carre A, et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185-92.
- Bhlen L, Bienz R, Doser M, et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27(6): 770-6.
- Brasier A, Recinos A, Eleudrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor Principles of Molecular Cardiology. *Contemp Card* 2005; VI: 577-604
- Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
6. Derosa G, Cicero F, Ciccarelli L, et al. Perindopril and candesartan comparative efficacy and safety in type II diabetic hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2003; 17: 433-5.
 7. Ficek J, Kokot F, Chudek J, et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 2002; 34: 703-8.
 8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 316-20.
 9. Gabbani S, Giuntoli F, Natali A, et al. Effects of perindopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 4(2): 95-7.
 10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281-6.
 11. Giuntoli F, Huang SS, Wu TC, et al. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. *Circ J* 2009; 73: 2282-7.
 12. Guo W, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004; 11: 199-205.
 13. Jandrain B, Herbaut C, Depoorter J-C, et al. Long-term acceptability of perindoprol in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91-4.
 14. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192-9.
 15. Krysiak I R, Sierant I M, Marek B, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3): 280-6.
 16. Krysiak I R, Sierant I M, Marek B, et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (6): 683-90.
 17. LI Yuan, WANG Xiao-ming, Yuan-Hong Chen, et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. *Ch J Geriat Cardiovasc and Cerebrovasc Disease* 2004; 02: 112-6.
 18. Lubel J. Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical Implications. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(9): 1327-38.
 19. Ludwig DS. Childhood Obesity — The Shape of Things to Come. *N Engl J Med* 2007; 357: 2325.
 20. Madej A, Buldak L, Basiak M, et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47(11): 686-94.
 21. Mathai M, Naik S, Sinclair AJ, et al. Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. *International J Obesity* 2008; 32: 1576-84.
 22. Naik S, Nakamura T, Kawachi K, et al. Effects of ARB or ACE-Inhibitor Administration on Plasma Levels of Aldosterone and Adiponectin in Hypertension. *International Heart J* 2009; 50: 501-12.
 23. Poggi L, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* (1994) 10(Suppl. D):21D-24.
 24. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19: 667-74.
 25. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE inhibitor perindopril. *Blood Press* 1995; 4: 241-8.
 26. Toblli J, Cao G. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor 1 in obese Zucker rats by perindopril. *Heart* 2005; 91: 80-6.
 27. Tykarski A, Mastej M, Niklas A, et al. Comparison of the effects of the angiotensin II antagonists and ACE inhibitors on renal handling of uric acid in hypertensive patients. *Nephrol Dial transplant* 1999; 14: A62.
 28. Wang XM, Li Y, Li HF, et al. Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002; 88: 417.
 29. Yasuda G, K Hasegawa K, Kuji T, et al. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: relation to sympathetic nervous activity. *Am J Hypertens* 2004; 17: 14-20.
 30. Ying Li, Song Yaoming, Huang Lan, et al. Effects of perindopril and candesartan on left ventricular remodeling and serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients with chronic heart failure. *Acta Acad Med Milit Tert* 2011; 06: 127-31.
 31. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type I receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745-50.
 32. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1073-8.
 33. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. Государственное издательство медицинской литературы. Москва 1963; С. 89
 34. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артер гипертенз* 2002; 8: 36-41.
 35. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваск тер профил* 2009; 1: 88-98.

Поступила 28/09-2011

Рецидив ишемии после реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства

М.П. Мальгина*, А.О. Недошивин, Б.Б. Бондаренко

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Санкт-Петербург, Россия

Recurrent ischemia after percutaneous coronary intervention

M.P. Malgina*, A.O. Nedoshivin, B.B. Bondarenko

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить частоту, сроки развития и основные причины рецидива ишемии миокарда после эффективной реваскуляризации методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Обследованы 108 пациентов, которым выполнено стентирование коронарных артерий (КА). Мужчины — 78,7 % (n=85) и 21,3 % (n=23) — женщины. Продолжительность наблюдения — 2 года. Применялись следующие методы: общеклинический осмотр, оценка биохимических показателей крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, коронароангиография (КАГ).

Результаты. Благоприятное течение ИБС после ЧКВ наблюдалось у 72 (66,7 %) больных, рецидив ишемии или сохранение стенокардии напряжения меньшего ФК — у 36 (33,3 %). У женщин рецидив или сохранение ишемии отмечались чаще, чем у мужчин ($p=0,015$). Положительный результат стресс-ЭхоКГ теста имел место у 30 пациентов. По результатам повторной КАГ определены причины рецидива ишемии: неполная реваскуляризация миокарда (n=15), рестеноз в стенте (n=12), прогрессирование атеросклероза (n=10).

Заключение. Рекомендуется активная диспансеризация всех больных после стентирования КА, особенно женщин, стресс-ЭхоКГ в сроки до 9 мес. после ЧКВ при отсутствии болевого синдрома и в любые сроки при рецидиве стенокардии.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, рецидив ишемии миокарда, рестеноз в стенте.

Aim. To study the incidence, time of development, and the main causes of recurrent myocardial ischemia after effective revascularization and percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 108 patients PCI with coronary artery (CA) stenting (85 men (78,7 %), 23 women (21,3 %)), who were followed for two years. All participants underwent clinical examination, blood biochemistry, electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, stress echocardiography (EchoCG), and coronary angiography (CAG).

Results. After PCI, favorable clinical course of coronary heart disease (CHD) was observed in 72 patients (66,7 %), while recurrent ischemia or a reduction in FC of effort angina was registered in 36 (33,3 %). Among women, recurrent or persistent ischemia was more prevalent than among men: 13 (56,5 %) vs. 23 (27 %) cases ($p=0,015$). Positive test stress EchoCG was observed in 30 patients. Based on the repeat CAG results, recurrent ischemia was due to incomplete myocardial revascularization (n=15), in-stent restenosis (n=12), or atherosclerosis progression (n=10).

Conclusion. Active clinical examination is recommended to all patients after PCI, especially women. Stress EchoCG is recommended within first 9 months after PCI for angina-free patients and at any time for patients with recurrent angina.

Key words: Myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, recurrent myocardial ischemia, in-stent restenosis.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: MariaMalgina@yandex.ru
Тел.: +7 911 214 74 05

[Мальгина М.П. (*контактное лицо) — н.с. НИЛ “Профилактической кардиологии”, врач-кардиолог поликлиники, Недошивин А.О. — ученый секретарь, Бондаренко Б.Б. — зав. НИЛ “Профилактической кардиологии”].

Несмотря на достижения в области первичной и вторичной профилактики, фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС), в настоящее время все шире применяются эндоваскулярные вмешательства и хирургическое лечение [5,20]. Однако, возможны рецидивы, сохранение стенокардии и/или безболевой ишемии миокарда после вмешательства. Стенокардия — только одна из многих причин рецидива болевого синдрома в грудной клетке после реваскуляризации миокарда, что определяет необходимость диагностического поиска [6,12,15,17]. Выполнение неинвазивных стресс-тестов с физической нагрузкой (ФН) или медикаментозными пробами позволяет определить зоны локальных нарушений сократимости с целью выявления ишемии миокарда и косвенной оценки состояния симптом-зависимой артерии [6,9]. Это обстоятельство особенно важно при определении функционально достаточной, но анатомически неполной реваскуляризации [6]. При этом проблема выполнения тестов с ФН после реваскуляризации миокарда остается недостаточно изученной, в частности, не определены сроки и четкие показания к таким видам исследования.

Проблема рестенозов в стентах, определение прогностических факторов рестеноза, разработка новых методов коррекции интенсивно изучались в последнее десятилетие [1-7,11,13,14,16], что выразилось в появлении стентов с лекарственными покрытиями и их широком распространении. При этом рестеноз в стенте является только одной из возможных причин рецидива ишемии миокарда после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [6], при этом отсутствует информация о частоте развития и прогрессировании атеросклероза, неполной реваскуляризации миокарда. Представляется важным изучить патогенез всех возможных причин, обуславливающих рецидив ишемии и выявить прогностические неблагоприятные факторы развития каждой из них.

Цель исследования — определить частоту, сроки развития и основные причины рецидива ишемии миокарда после эффективной реваскуляризации методом стентирования коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование включены 108 пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда методом ангиопластики и стентирования КА в клинике Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Мужчины — 78,7 % (n=85) и женщины — 21,3 % (n=23). Возраст больных — 38-76 лет (средний возраст 55,6±8,1). ИБС была диагностирована у всех больных, в т.ч. в форме стенокардии напряжения II-IV функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, безболевой ишемии (БИМ), инфаркта миокарда (ИМ), атеросклеротического и постинфарктного атеросклероза. ИМ до ЧКВ имел место у 69 (64,5 %) больных. Плановые визиты осуществлялись в сроки 1, 6-9, 12 и 24 мес. после вмешательства (таблица 1). Продолжительность наблюдения — 2 года. Анамнестические

данные были проанализированы по медицинской документации (амбулаторным картам и стационарным историям болезни) и методом опроса.

С целью обследования пациентов после вмешательства были применены следующие методы: общеклинический осмотр с физикальным обследованием, оценка биохимических показателей крови, суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) с нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ) или тредмиле, коронароангиография (КАГ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты распространения признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков с непрерывным распределением применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Все пациенты были разделены на 2 группы (гр.) по характеру течения ИБС после реваскуляризации миокарда. Во всех случаях при оценке непосредственных результатов реваскуляризации миокарда была эффективной по клиническому и ангиографическому критериям. Ангиографически успешным считался результат при отсутствии остаточного стеноза в месте стентирования > 10 %, признаков диссекции и тромбоза сосуда. Вмешательство считалось клинически эффективным при отсутствии стенокардии или уменьшении ее ФК [19,20].

В дальнейшем благоприятное течение ИБС без проявлений ишемии миокарда наблюдалось у 72 (66,7 %) больных, рецидив ишемии или сохранение стенокардии напряжения меньшего ФК — у 36 (33,3 %). Из всех больных с рецидивом ишемии или сохранением стенокардии после ЧКВ у 28 (77,8 %) была диагностирована стенокардия напряжения, из них у 3 — в сочетании с БИМ и у 8 (22,2 %) — только БИМ, выявленная при стресс-ЭхоКГ.

ИМ после ЧКВ развился у 4 больных (3,7 %). В 2 случаях ИМ был обусловлен сосудистым спазмом, что было подтверждено при КАГ, у одного пациента он развился во время операции, и в одном случае контрольная КАГ не выполнялась.

Среди женщин рецидив или сохранение ишемии отмечались чаще, чем у мужчин (p=0,015), и составили 13 (56,5 %) случаев, несмотря на эффективность ЧКВ. Среди мужчин рецидивы наблюдались в 23 (27 %) случаях.

	Протокол исследования				
	До ЧКВ	1 мес.	6-9 мес.	12 мес.	24 мес.
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+		+	
Биохимический анализ крови, в т.ч. липидный спектр	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Стресс-ЭхоКГ/ВЭМ	+		+	*	*
ЭхоКГ	+		**		**
СМ ЭКГ	+		***		***
КАГ	+		****		

Примечание: * — при рецидиве ишемии миокарда после вмешательства и выполнении повторной реваскуляризации контрольная проба с ФН выполнялась через 6-9 мес. При отсутствии показаний к повторной реваскуляризации проба выполнялась 1 раз в год либо при ухудшении течения ИБС. ** — исследование выполнялось при появлении симптомов или нарастании СН, а также обеспечивали ЭхоКГ-контроль при наличии обширных рубцовых зон, снижении общей сократительной способности миокарда после перенесенного ИМ, при сопутствующей клапанной патологии. *** — исследование выполнялось с диагностической целью при наличии симптоматики нарушений ритма и проводимости, с целью контроля эффективности антиангинальной, антиаритмической терапии, при подозрении на вазоспастический характер стенокардии. **** — контрольная КАГ выполнялась при выявлении рецидива ишемии миокарда по клиническим данным и результатам пробы с физической нагрузкой.

До реваскуляризации миокарда у 97 (89,4 %) пациентов имели место клинические проявления стенокардии, БИМ — у 11 (10,6 %). Преимущественно был диагностирован III ФК стенокардии — в 66,3 % случаев, II ФК — в 29,3 % случаев и IV ФК — в 4,3 %.

Рецидив стенокардии или сохранение стенокардии напряжения меньшего ФК отмечали у 28 обследованных, у 19 (22 %) из 85 мужчин и у 9 (39 %) из 23 женщин. В целом в 75 % случаев был диагностирован II ФК стенокардии напряжения и в 25 % случаев — III ФК, что свидетельствует об увеличении числа малосимптомных и безболевого форм у больных с рецидивом заболевания после ЧКВ.

С целью активного выявления ишемии миокарда на контрольном этапе наблюдения, через 6-9 мес. после ЧКВ, больным выполняли стресс-ЭхоКГ.

Положительный результат теста имел место у 30 пациентов, у 20 (23,5 %) из 85 мужчин и у 10 (43,5 %) из 23 женщин ($t=1,99$; $p=0,05$), преимущественно у больных с рецидивом ишемии миокарда. Чувствительность метода составила 88,3 %.

Мощность выполненной ФН среди мужчин составила от 75 Вт до 225 Вт ($140,4 \pm 29,6$ Вт). У женщин она была достоверно ниже и составила от 50 Вт до 150 Вт ($96,2 \pm 26,7$ Вт) ($t=5,01$; $p<0,001$). При этом мощность выполняемой ФН у больных с рецидивом заболевания была ниже как до вмешательства ($t=1,73$; $p=0,090$), так и после ($t=4,45$; $p<0,001$) (рисунок 1).

Достоверно увеличивалась мощность ФН не только у больных с благоприятным течением ИБС ($p<0,001$), но и при наличии рецидива ишемии ($p<0,05$). Толерантность к ФН (ТФН) у мужчин преимущественно была высокой, у женщин — низкой ($t=5,88$; $p<0,001$). При благоприятном течении ИБС чаще отмечалась высокая и средняя ТФН, тогда как на фоне рецидива ишемии миокарда ($\chi^2=25,24$; $p<0,001$) и, в частности, стенокардии ($\chi^2=15,96$; $p<0,001$), у большего числа больных ТФН была низкой и средней.

Рецидив ишемии миокарда являлся показанием к повторной КАГ, которая была выполнена в 25 случаях. По ее результатам были определены следующие основные причины рецидива ишемии миокарда:

- неполная реваскуляризация миокарда ($n=15$)
- рестеноз в стенке ($n=12$)
- прогрессирование атеросклероза ($n=10$)

Зоны нарушения сократимости, выявленные при стресс-ЭхоКГ, во всех случаях совпадали с зоной доказанного рестеноза в стенке. Только в одном случае причиной рецидива ишемии миокарда после стентирования с применением стентов с лекарственным покрытием послужил рестеноз в стенке. Частота развития рестеноза в стенке без покрытия составила 25 %, в стенке с лекарственным покрытием — 1,6 %. Рестеноз в стенке чаще диагностировали у женщин по сравнению с мужчинами.

При многофакторном анализе выявлены следующие характеристики, отличающие пациентов, у которых рецидив ишемии обусловлен рестенозом в стенке:

- Принадлежность к женскому полу;
- Низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП);
- Значимое поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА);
- Имплантация стента без лекарственного покрытия.

В 10 случаях причиной возобновления ишемии миокарда послужило прогрессирование атеросклеротического процесса с развитием значимых сужений *de novo* в стентированном или других сосудах. При стресс-ЭхоКГ зоны асинергии соответствовали пораженным участкам КА при контрольной КАГ. У части больных рецидив ишемии был обусловлен сочетанием 2-3 причин, в таких случаях зоны нарушения сократимости при стресс-ЭхоКГ соответствовали нескольким сосудистым бассейнам.

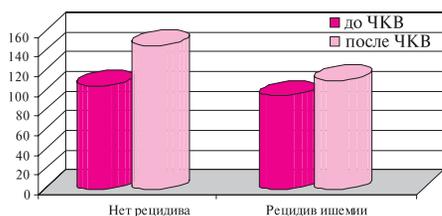


Рис. 1 Мощность выполняемой ФН (Вт) у пациентов с рецидивом ишемии.

Прогрессирование атеросклероза выявлено у 5 мужчин и 5 женщин. Исходно до вмешательства у них имела место преимущественно стенокардия III ФК. У больных без прогрессирования атеросклероза в половине случаев отмечен II ФК и у трети — III ФК стенокардии напряжения.

Неполная реваскуляризация миокарда в качестве причины рецидива ишемии миокарда диагностирована у 15 больных: 11 мужчин и 4 женщин.

Стентирование с применением стента с лекарственным покрытием Cურhet сопровождалось достоверно меньшим числом рецидивов ишемии в целом ($p < 0,001$) (рисунку 2), стенокардии ($p < 0,003$) и безболевой ишемии ($p = 0,08$) после вмешательства.

Повторная реваскуляризация миокарда была выполнена в 14 случаях, у 13 % от общего числа больных и 38,9 % из числа с рецидивом ишемии миокарда, в т.ч. у 4 по поводу БИМ; повторное стентирование выполнено у 7 пациентов, из них в 5 случаях с применением стента с лекарственным покрытием и в 2 случаях — без покрытия; коронарное шунтирование — у 7 больных.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, рецидивы ишемии миокарда наблюдались чаще в период 3-8 мес. после ЧКВ. Литературные данные свидетельствуют о том, что риск рецидива ишемии миокарда, обусловленного рестенозом в стенте, наиболее велик в сроки 3-6 мес. после ЧКВ [9]. Рецидивы, обусловленные прогрессированием атеросклероза, также обычно отмечаются в более поздние сроки после вмешательства. Малое число рестенозов в стенте (11,1 %), очевидно, связано с преобладанием стентов с лекарственным покрытием. Данное обстоятельство, вероятно, объясняется искусственным отбором пациентов перед стентированием с исключением

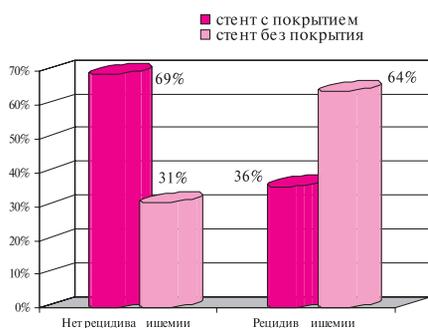


Рис. 2 Тип имплантированного стента и наличие или отсутствие рецидива ишемии миокарда.

тех факторов, которые повышают риск развития рестеноза. Значимый рестеноз был чаще диагностирован у женщин по сравнению с мужчинами, что совпадает с наблюдениями Trabattoni D., et al. 2005 [23]. Известно, что клиническое течение ИБС у женщин и эффективность лечения, в частности методом стентирования, имеет ряд особенностей [10,20,21]. По сравнению с мужчинами, женщины, подвергающиеся ЧКВ, как правило, старше, у них более распространены артериальная гипертония (АГ), гиперлипидемия (ГЛП), сахарный диабет (СД), сопутствующие заболевания [18]. Стенокардия напряжения высоких ФК (III, IV) среди женщин диагностируется чаще. При этом, несмотря на более широкое распространение факторов риска (ФР) ИБС, анатомия поражения эпикардальных КА сходна у пациентов обоих полов [20].

Следующие признаки были наиболее ассоциированы с развитием рестеноза в стенте: женский пол, низкий уровень ЛВП, наличие поражения ПМЖА, имплантация стента без лекарственного покрытия. В целом полученные результаты сопоставимы с данными литературы, с учетом тех фактов, что стеноз ПМЖА является известным ФР рестеноза [19,20], а применение стентов с лекарственным покрытием с целью снижения риска рестеноза доказано. Но следует обратить внимание на такой фактор, как низкий уровень ЛВП в плазме крови. Единичные исследования показали его значимость в развитии рестеноза сонных [22] и КА, вероятно, обусловленного влиянием на миграцию гладкомышечных клеток [8], однако, данная проблема остается недостаточно изученной.

Рецидив проявлений ишемии, обусловленный прогрессированием атеросклероза, в основном зависит от адекватности коррекции ФР. Различий между пациентами мужского и женского пола обнаружено не было.

Возможность полной реваскуляризации может быть оценена до вмешательства. Неполная реваскуляризация — это осознанный шаг интервенционного кардиолога, на который он идет в зависимости от ситуации. Дилемма о полноте реваскуляризации возникает при наличии многососудистого поражения коронарного русла.

С целью выявления ишемии миокарда после реваскуляризации предпочтительно применение визуализирующих радионуклидных или ЭхоКГ тестов с ФН [6,9]. На основании полученных данных можно сделать вывод о целесообразности выполнения стресс-ЭхоКГ в сроки до 9 мес. у всех асимптомных больных с учетом риска и противопоказаний и в кратчайшие сроки при рецидиве болевого синдрома в грудной клетке для верификации его причины. Активная диспансеризация всех больных и выполнение пробы с ФН особенно актуальны с учетом вероятности форм БИМ и тенденции к снижению клинической симптоматики, повышения ТФН даже при рецидиве заболевания.

Заключение

Определена частота рецидивов ишемии миокарда после эффективной реваскуляризации методом стентирования КА в периоде до 2 лет после ЧКВ, которая составляет 33,3 %. Формами рецидива ишемии являются стенокардия напряжения, изолированная БИМ и их сочетание; в редких случаях развивается ИМ. Срок рецидива стенокардии после эффективной коронарной ангиопластики со стентированием составляет 3-8 мес.

Основными причинами рецидива ишемии после ЧКВ являются: рестеноз в стенте, прогрессирование атеросклероза и неполная реваскуляризация миокарда. Больные с рецидивом ишемии, обусловленным рестенозом в стенте и/или неполной реваскуляризацией, характеризуются более низким ФК стенокардии, более высокой частотой БИМ, по сравнению

с периодом до вмешательства, более высокой ТФН. С рецидивом ишемии миокарда, обусловленным рестенозом в стенте, ассоциированы: локализация значимого поражения в передней межжелудочковой артерии, особенно среди женщин; имплантация стента без лекарственного покрытия; низкий уровень ЛВП. Прогрессирование атеросклероза коррелирует с адекватностью коррекции АГ, ДЛП и ожирения. Применение стентов с лекарственным покрытием снижает риск рецидива ишемии, обусловленной, в первую очередь, рестенозом в стенте.

Рекомендуются активная диспансеризация и наблюдение всех больных после стентирования КА, особенно женщин, с выполнением стресс-ЭхоКГ в сроки до 9 мес. после вмешательства при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке и в любые сроки при рецидиве стенокардии.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Инвазивная кардиология — фокус на рестеноз. Часть 1. Кардиология 2002; 42(8): 50-6.
2. Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Инвазивная кардиология — фокус на рестеноз. Часть 2. Кардиология 2002; 42(11): 68-72.
3. Беленков Ю.Н., Матчин Ю.Г., Лякишев А.А. и др. Применение стентов с лекарственным покрытием сиролимусом "Сурpher" у больных ишемической болезнью сердца с разными типами поражения коронарных артерий. Вест рентген радиол 2006; 3: 4-12.
4. Беленков Ю.Н., Самко А.Н., Батыралиев Т.А. и др. Коронарная ангиопластика: взгляд через 30 лет. Кардиология 2007; 9.
5. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2006. М., НЦССХ 2007.
6. Abbate A, Giuseppe GL, Biondi-Zoccai, et al. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. Eur Heart J 2007; 28: 1057-65.
7. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. Eur Heart J 2004; 25: 895-7.
8. Damirin A, Tomura H, Komachi M, et al. Role of lipoprotein-associated lysophospholipids in migratory activity of coronary artery smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292 (Suppl.5): H2513- 22.
9. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force of practice guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). Circulation 2002; 106: 1883-92.
10. Jacobs AK. Women, ischemic heart disease, revascularization and the gender gap. What are we missing? JACC 2006; 47(3): 63S-5.
11. Jensen J, Lagerqvist B, Aasa M, et al. Clinical and angiographic follow-up after coronary drug-eluting and bare metal stent implantation. Do drug-eluting stents hold the promise? J Intern Med 2006; 260 (2): 118-24.
12. Jeremias A, Kutscher S, Haude M, et al. Non-ischemic chest pain induced by coronary interventions: a prospective study comparing angioplasty and stent implation. Circulation 1998; 98: 2656-8.
13. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293 (Suppl.2): 165-71.
14. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. Circulation 1998; 98 (Suppl.3): 224-33.
15. Lemos PA, Hoye A, Serruys PW. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. Coron Artery Dis 2004; 15 (Suppl.1): 11-5.
16. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. classification and implications for long-term outcome. Circulation 1999; 2: 1872-8.
17. Pasceri V, Patti G, Maseri A. Changing features of anginal pain after PTCA suggest a stenosis on a different artery rather than restenosis. Circulation 1997; 96: 3278-80.
18. Presbitero P, Carcagni A. Gender differences in the outcome of interventional cardiac procedures. Ital Heart J 2003; 4(Suppl.8): 522-7.
19. Silber S, Albertsson P, Aviles F, et al. Guidelines for percutaneous coronary intervention. The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur Heart J 2005; 26(8): 804-47.
20. Smith S, Feldman T, Hirshfeld J, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A report of the American Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 Guidelines for percutaneous coronary intervention). Circulation 2006; 113 (7): 166-286.
21. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113(Suppl.19): 2363-72.
22. Topkian R, Sonnberger M, Nussbaumer K, et al. Postprocedural high-density lipoprotein cholesterol predicts carotid stent patency at 1 year. Eur J Neurol 2008; 15(Suppl.2): 179-84.
23. Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis in men and women. Ital Heart J 2005; 6(Suppl.2): 138-42.

Поступила 22/01-2010

Влияние домашних физических тренировок на сердечно-сосудистую и желчевыделительную системы у больных ишемической болезнью сердца с сочетанной гастроэнтерологической патологией

С.Ф. Гуляева¹, П.В. Гуляев², Е.В. Шихова^{2*}, Д.М. Аронов³

¹Кировская государственная медицинская академия. Киров, Россия; ²Московская медицинская академия им. Сеченова. Москва, Россия; ³Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Home physical training effects on cardiovascular and choleretic systems in patients with coronary heart disease and gastrointestinal pathology

S.F. Gulyaeva¹, P.V. Gulyaev², E.V. Shikhova^{2*}, D.M. Aronov³

¹Kirov State Medical Academy. Kirov, Russia; ²Sechenov Moscow State Medical Academy. Moscow, Russia; ³State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить распространенность изменений желчевыделительной системы, у больных ИБС с сочетанной патологией после острых коронарных событий и влияние программы длительных физических тренировок (ФТ) умеренной интенсивности на функцию желчного пузыря (ЖП), липидный обмен, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН).

Материал и методы. На первом этапе изучена распространенность гастроинтестинальных жалоб у больных ИБС, перенесших острые коронарные события. На втором этапе (n=85), с сопутствующей дисфункцией ЖП (ДЖП), рандомизированы на основную группу (ОГ) (n=43), в которой проводились ФТ средней интенсивности, и группу сравнения (ГС) (n=42) с общепринятыми методами ведения. Эффективность воздействия оценивали по результатам клинических, инструментальных и биохимических исследований исходно и через 12 мес. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию по показаниям.

Результаты. У 81 % больных наблюдались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в т.ч. у 75,9 % по типу функциональных расстройств ЖП, по гипотоническо-гипокинетическому типу. На фоне ФТ сократилось число приступов стенокардии, увеличивалась дистанция при тесте 6 минутной ходьбы в ОГ. После курса ФТ снизился объем ЖП в ОГ с 37,5±2,7 до 27,3±2,1 мл, в ГС показатель остался на прежнем уровне. Частота проявлений ДЖП в ОГ снизилась на 62,7 %, в ГС увеличилась 3,1 %.

Заключение. У больных ИБС после острых коронарных событий в 78,9 % случаев определяются жалобы на ДЖП. Применение длительных ФТ умеренной интенсивности на фоне стандартной медикаментозной терапии приводит к увеличению физической работоспособности, уменьшению частоты приступов стенокардии, оказывает нормализующее влияние на моторную функцию ЖП и липидный спектр сыворотки крови.

Ключевые слова: физические тренировки, ишемическая болезнь сердца, ассоциированная с дисфункцией желчного пузыря, поликлиническая терапия.

Aim. To study the prevalence of choleretic system pathology in patients with coronary heart disease (CHD) and recent acute coronary events; to assess the effects of the long-term, moderate-intensity physical training (PT) programme on the gallbladder (GB) function, lipid metabolism, and exercise capacity (EC).

Material and methods. First, the prevalence of gastrointestinal symptoms was assessed in CHD patients with recent acute coronary events. Second, 85 patients with concomitant GB dysfunction were randomised into the main group (MG; n=43) receiving moderate-intensity PT, or the comparison group (CG; n=42). The intervention effectiveness was assessed by the clinical, functional, and biochemical parameters at baseline and 12 months later. All patients received standard pharmaceutical treatment, as required.

Results. Gastrointestinal symptoms were reported by 81 % of the patients, including 75,9 % with hypotonic-

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: ek_shikhova@mail.ru
Тел.: (8332) 37-51-55, 8-922-665-02-86

[Гуляева С.Ф. — зав. кафедрой поликлинической терапии, Гуляев П.В. — доцент кафедры, Шихова Е.В. (*контактное лицо) — аспирант, Аронов Д.М. — руководитель лаборатории]

hypokinetic GB dysfunction. The six-minute walk test distance increased. After the PT course, the GB volume decreased from $37,5 \pm 2,7$ to $27,3 \pm 2,1$ ml in the MG, and did not change in the CG. GB dysfunction prevalence decreased by 62,7 % in the MG and increased by 3,1 % in the CG.

Conclusion. In CHD patients after acute coronary events, the prevalence of GB dysfunction was 78,9 %. The long-term, moderate-intensity PH programme, combined with standard pharmaceutical therapy, improved EC, reduced angina attack incidence, and normalised GB motoric function and serum lipid profile in CHD patients with concomitant GB dysfunction.

Key words: Physical training, coronary heart disease associated with gallbladder dysfunction, ambulatory therapy.

В настоящее время уделяется большое внимание диспансерно-поликлиническому этапу реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острые коронарные синдромы (ОКС). Этому способствовали результаты Российского кооперативного исследования “Физические тренировки у больных ИБС после острых коронарных инцидентов на постстационарном этапе реабилитации” по программе, разработанной ГНИЦ ПМ МЗ РФ.

Вопросы реабилитации больных ИБС с сочетанной гастроэнтерологической патологией (ГЭП) в литературе освещены недостаточно и представляют большие трудности для реабилитации пациентов такого профиля.

Была поставлена цель — изучить распространенность гастроинтестинальных жалоб, в т.ч. со стороны желчевыделительной системы, у больных ИБС после острых коронарных событий и влияние программы длительных физических тренировок (ФТ) умеренной интенсивности у больных ИБС с сочетанной патологией на функцию желчного пузыря (ЖП), липидный обмен, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН).

Материал и методы

Исследование проводили в 2 этапа. На первом этапе изучена методом анкетирования распространенность гастроинтестинальных жалоб у 237 больных ИБС, перенесших острые коронарные события.

Среди обследованных доля мужчин составила $83,1 \pm 1,3$ %, средний возраст — $53,6 \pm 0,9$ года, из них больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) — $87,4 \pm 2,7$ %, нестабильную стенокардию (НС) $2,9 \pm 0,7$ %, пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) — $9,7 \pm 1,2$ %. Стабильная стенокардия (ССт) наблюдалась у $61,2 \pm 4,2$ % больных, сердечная недостаточность (СН) у $46,87 \pm 3,1$ %. Гиполипидемические препараты получали $39,7 \pm 2,7$ %, β -адреноблокаторы (β -АБ) — $92,8 \pm 4,3$ %, нитропрепараты — $77,2 \pm 2,7$ % больных.

На втором этапе у 85 больных ИБС с выявленной сопутствующей дисфункцией ЖП (ДЖП) проведен анализ влияния программы реабилитации с использованием ФТ на состояние липидного спектра, сердечно-сосудистой и билиарной систем в исходном состоянии, и после программы реабилитации. Пациенты были рандомизированы на группы (гр.): основную (ОГ) ($n=43$) и сравнения (ГС) ($n=42$), сопоставимые по возрасту и полу, основной и сопутствующим патологиям. В качестве контроля были обследованы 25 практически здоровых лиц,

аналогичного пола и возраста. По основным анамnestическим и клиническим данным, а также поддерживающей лекарственной терапии гр. не различались. Средний возраст пациентов был $56,9 \pm 3,7$ года и $58,3 \pm 5,1$ года, соответственно. В ОГ в течение 12 мес. проводились ФТ в режиме нагрузок средней интенсивности (50–60 % от выполненной мощности при велоэргометрической (ВЭМ) пробе) 3 раза в нед. с продолжительностью 45–60 мин. Больным обеих гр. рекомендовалась антиатеросклеротическая диета. Первоначально (12 занятий) тренировки проводились под контролем методиста лечебной физкультуры и кардиолога в поликлинике, затем пациентом самостоятельно на дому при координационном участии участкового терапевта. Методы исследования включали в себя оценку физической работоспособности (ФРС) по ВЭМ-пробе и тесту 6-минутной ходьбы (т6мх). Для верификации основных функциональных расстройств желчевыделительной системы руководствовались рекомендациями Международного консенсуса по функциональным заболеваниям (Римские критерии III, 2006) [10]. Липидный спектр плазмы крови — уровень холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определялся ферментативным методом на автоанализаторе Technican CA-XT (США) в сыворотке крови, взятой утром натощак после 12-часового периода голодания. Липопротеиды низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывались по формуле Фривальда. Состояние сульфгидрильных (SH) и дисульфидных (SS) групп сыворотки крови определяли методом амперометрического титрования (В.В. Соколовский, 1998), с определением тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) [11], патент на изобретение N 2223038 (2004) [5]. Сократительная деятельность ЖП анализировалась с применением ультразвукового мониторинга после пробного завтрака на аппарате “Aloka SSD-1100”. Рассчитывались такие показатели, как коэффициент эвакуации ЖП, остаточный объем ЖП, объем ЖП до приема сорбита, фракция выброса (ФВ) желчи в %, максимальный объем ЖП (до введения сорбита) и минимальный объем ЖП (после сокращения ЖП). Функциональное состояние печени оценивали по уровню общего и связанного билирубина в сыворотке крови, фотометрическим способом по Йендрашику-Грофу. Для оценки активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз использовали метод Райтмана и Френкеля [6].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ “Биостатистика” с определением среднего группового значения, среднего квадратичного отклонения и стандартной ошибки среднего. Различия между средними оценивали по t-критерию Стьюдента. Изменения в динамике считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Показатели, характеризующие эффективность ФТ у больных ИБС, ассоциированных с дисфункцией билиарного тракта

Показатели	Группы			
	ОГ (43)		ГС (42)	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
ТФН и клиническая динамика				
Частота приступов Ст. в нед.	5,1±1,5	1,3±1,4	5,7±0,7	5,3±0,9 ^
тбмх, м	345±38	563±31***	350±41	475,5±31**^
ВЭМ, Вт	79,3±15,1	121,3±14,5*	81,3±16,5	89±14,2 ^
Дисфункция ЖП, %	80,9±5,9	30,2±7,0***	76,2±6,6	78,6±6,3 ^
Сократительная функция ЖП				
Исходный объем ЖП, мл	37,5±2,7	27,3±2,1**	36,9±1,5	34,7±1,4 ^
Остаточный объем ЖП, %	34,5±7,25	27,3±6,79	36,7±7,44	35,3±7,37
ФВ, %	59,3±7,21	61,4±7,42	61,3±7,52	59,2±7,58
Минимальный объем ЖП, мл	41,5±0,3	35,7±0,2*	41,7±0,5	40,5±0,6 ^
Липидный спектр				
ХС, ммоль/л	6,12±0,4	4,7±0,2*	6,14±0,23	5,98±0,31 ^
ТГ, ммоль/л	2,1±0,3	1,75±0,7	1,8±0,2	1,79±0,4
ХС ЛВП, ммоль/л	0,91±0,25	1,54±0,24	1,01±0,13	1,1±0,17
ХС ЛНП, ммоль/л	3,85±0,21	2,86±0,32*	3,59±0,12	3,67±0,17 ^
ТДК	1,3 ±0,3	2,7±0,4**	1,4±0,5	1,81±0,3
Общий билирубин, мкмоль/л	12,51±0,6	12,24±0,5	13,41±0,16	11,88±0,17
Активность АЛТ, МЕ	31,8±1,9	30,5±1,7	30,5±1,8	31,7±1,5
Активность АСТ, МЕ	34,5±1,29	32,2±1,35	32,7±1,13	32,3±1,17

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); ** — ($p < 0,01$); *** — ($p < 0,001$); ^ — различия достоверны между ОГ и ГС.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования, через 2 мес., после перенесенного ОКС, у большинства больных ИБС ($n=217$; 91,6 %) отмечались признаки коронарной недостаточности.

У 192 (81 %) наблюдались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. у 180 (75,9 %) больных по типу функциональных расстройств ЖП, у 98 (41,4 %) пациентов жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ, у 56 (23,6 %) анкетированных расстройства по типу синдрома раздраженного кишечника.

В связи с распространенностью поражения ЖП, акцент был сделан на этой патологии. Жалобы на тяжесть в правом подреберье предъявляли 64 % пациентов, на ощущение тошноты — 31,3 %, горечи во рту — 36,4 %.

При анализе сократительной деятельности ЖП было выявлено, что у всех больных ИБС с ДЖП отмечался гипотоническо-гипокинетический тип функциональных нарушений ЖП, по сравнению с гр. практически здоровых лиц. Исходный объем ЖП был $37,5 \pm 2,7$ vs $23,8 \pm 1,1$ мл ($p < 0,05$) у здоровых. Остаточный объем ЖП достиг $34,5 \pm 7,25$ vs $28,7 \pm 0,4$ мл ($p < 0,01$). В гр. больных ФВ желчи составила $59,3 \pm 7,21$ % vs $63,9 \pm 0,4$ % у здоровых. Время достижения

ЖП минимального объема (T_{\min}) составило $41,5 \pm 0,3$ vs $36,2 \pm 0,2$ мин ($p < 0,01$).

Результаты второго этапа исследования по оценке влияния длительных ФТ умеренной интенсивности на эффективность реабилитации представлены в таблице 1.

У больных, прошедших программу ФТ, отмечалось более благоприятное течение заболевания. Количество приступов стенокардии в нед. уменьшилось в 3,5 раза среди лиц ОГ после проведения программ реабилитации с использованием ФТ, в ГС частота приступов достоверно не изменилась. Проходимая дистанция при тбмх в ОГ увеличилась с 345 ± 38 м до 563 ± 31 м ($p < 0,001$), в ГС также наблюдалась незначительная положительная динамика: с 350 ± 41 до $475,5 \pm 31$ м ($p < 0,05$). Показатели ВЭМ-пробы составили, $79,3 \pm 15,1$ и $121,3 \pm 14,5$ Вт, соответственно ($p < 0,05$) после ФТ в ОГ и $81,3 \pm 16,5$ и $89 \pm 14,2$ Вт в ГС. После курса ФТ достоверно снизился объем ЖП в ОГ с $37,5 \pm 2,7$ до $27,3 \pm 2,1$ мл ($p < 0,01$), что свидетельствовало о повышении тонуса ЖП; в ГС показатель остался на прежнем уровне $36,9 \pm 1,5$ и $34,7 \pm 1,4$ мл. Минимальный объем ЖП сократился с $41,5 \pm 0,3$ до $35,7 \pm 0,2$ мл ($p < 0,05$). Частота проявлений ДЖП в ОГ снизилась с $80,9 \pm 5,6$ до $30,2 \pm 7,0$ % ($p < 0,001$), в ГС практически не изменилась с $76,2 \pm 6,6$ до $78,6 \pm 6,3$ % ($p > 0,05$).

Результаты анализа показателей липидного спектра свидетельствовали о том, что в ОГ отмечалось снижение общего холестерина (ОХС): до ФТ — $6,12 \pm 0,4$ и $4,7 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$) — после них. Показатели ХС ЛНП достигли $3,85 \pm 0,21$ и $2,86 \pm 0,32$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении через 12 мес. выявлено достоверное различие многих показателей в пользу ОГ. Дистанция, пройденная при тбмх, составила 563 ± 31 м в ОГ и $475,5 \pm 31$ м ($p < 0,05$) в ГС. Показатели ВЭМ-пробы — $121,3 \pm 14,5$ и $89 \pm 14,2$ Вт, соответственно ($p < 0,05$). Частота приступов стенокардии в нед. через 12 мес. в ОГ достигла $1,3 \pm 1,4$, а в ГС — $5,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Проявления ДЖП в ОГ достоверно были ниже и достигли $30,2 \pm 7,0$ %, в то время как в ГС они достоверно возросли — до $78,6 \pm 6,3$ % ($p < 0,001$). Объем ЖП — $27,3 \pm 2,1$ и $35,3 \pm 7,4$ мл, соответственно, ($p < 0,05$) в ОГ и ГС. Показатели ХС составили $4,7 \pm 0,2$ и $5,98 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛНП — $2,86 \pm 0,32$ и $3,67 \pm 0,17$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Активность трансаминаз и уровень билирубина не имели динамики, как при внутригрупповом, так и при межгрупповом анализе.

Таким образом, результаты первого этапа исследования показали, что у 91,7 % больных ИБС через 2 мес. после перенесенного ОКС отмечались жалобы, связанные с проявлением коронарной недостаточности, и в 81 % случаев — гастроинтестинальные жалобы. При этом жалобы, обусловленные проявлением ДЖП, отмечены в 75,9 % случаев. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о важности развития кардиосоматического направления в реабилитации больных ИБС с сочетанной патологией, т. к. сочетанная патология среди пациентов ИБС продолжает расти [3,7,8]. По данным литературы комплексная реабилитация больных ИБС с использованием медикаментозных и немедикаментозных подходов является наиболее эффективной у пациентов с сочетанной патологией [4,12].

Результаты внедрения программы реабилитации с использованием ФТ у больных ИБС, ассоциированной с ДЖП, показал (таблица 1), что у больных, участвующих в программе, наблюдалось повышение переносимости ФН, что сопровождалось однонаправленной позитивной динамикой клинических показателей, сократительной функции ЖП и липидного обмена. Наблюдалось увеличение дистанции при тбмх на 63,2 % от исходной величины, увеличение максимальной мощности нагрузки по ВЭМ-пробе на 52,9 % от исходного уровня. Полученные результаты подтверждаются литературными данными, по которым ФТ успешно применялись у больных, перенесших ОКС, при этом было показано улучшение течения ИБС и увеличение ФРС [1,2,9,12].

На фоне применения ФТ отмечалось улучшение функционирования желчевыделительной системы, что проявилось снижением частоты гастро-

интестинальных жалоб, усилилась сократительная деятельность ЖП. Уменьшились такие показатели, как исходный объем ЖП на 27,2 %, остаточный объем ЖП на 20,9 %, минимальный объем ЖП на 13,9 %, увеличилась ФВ на 3,5 % (таблица 1).

В то же время у пациентов, не участвующих в программе ФТ, показатели функционального состояния липидного спектра и билиарной системы характеризовались отсутствием позитивной динамики.

В настоящее время одной из основных составляющих вторичной профилактики ИБС является эффективная гиполипидемическая терапия [1]. При этом эффективность ФТ в комплексной медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных ИБС, перенесших ОКС, подтверждена результатами многих исследований [1,2,8,9,12,13]. В Московском кооперативном исследовании в гр. пациентов, получавших гиполипидемические препараты на фоне проводимых ФТ, отмечалось уменьшение степени (ст.) дислипидемии (ДЛП) [1]. Патогенез данных изменений до настоящего времени обсуждается. Однако можно предположить, что одним из патогенетических механизмов этого позитивного эффекта является увеличение сократительной функции ЖП и улучшение физико-химических свойств желчи, т. к. известно, что концентрация ХС в организме частично уменьшается путем экскреции желчи. При анализе влияния ФТ на липидный спектр, видно, что наибольшее воздействие было оказано на ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), увеличение которых достигло 69,2 %, также снизился ОХС на 23,2 % и ХС ЛНП на 25,7 %, в меньшей степени отреагировали ТГ, их снижение составило 16,7 %.

Представляло интерес оценить результаты изменения ТДК, свидетельствующего о соотношении SH и SS групп в различных биологических жидкостях, в частности, в сыворотке крови и желчи [4,5]. У больных ИБС с ДЖП показатель ТДК был снижен — с $1,7 \pm 0,7$ vs $4,3 \pm 0,4$ по сравнению с гр. практически здоровых лиц, что свидетельствовало о нарушении соотношения SH и SS гр. сыворотки крови. В процессе реабилитации больных ИБС, с использованием ФТ, показатель ТДК имел тенденцию к нормализации, что свидетельствовало о восстановлении адаптивных реакций организма. Теоретическое осмысление фактических материалов по взаимодействию SH и SS групп, накопленных в настоящее время, привело к выводам об основной роли тиоловых соединений в межсистемных взаимодействиях, которые реализуются в процессе ФТ [4]. В то же время проведенные исследования показывают перспективность внедрения ранних длительных ФТ средней интенсивности как одного из основных методов реабилитации и вторичной профилактики у больных ИБС, с сочетанной патологией билиарного тракта, на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации.

Заключение

У больных ИБС через 2 мес. после ОКС в 91,7 % случаев зафиксированы гастроинтестинальные жалобы, среди которых преобладала ДЖП (78,9 %). Применение длительных ФТ умеренной интенсивности у больных ИБС, ассоциированной с ДЖП,

на фоне стандартной лекарственной терапии, приводит не только к увеличению ФРС в 1,5 раза, уменьшению частоты приступов Ст, но и оказывает нормализующее влияние на моторную функцию ЖП. Это позволяет рекомендовать данную программу для лиц с сочетанной патологией.

Литература

1. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений (Российское кооперативное исследование). Тер архив 2006; 9: 33-8.
2. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). Кардиология 2009; 3 49-56.
3. Галкин В.А. Современные представления о холедохолитиазе как основе принципов профилактики билиарной патологии. Тер архив 2003; 1: 6-9.
4. Гуляева С.Ф., Мальчикова С.В. Влияние физических тренировок на клинко-адаптационные показатели у больных ИБС, перенесших острый коронарный инцидент. Вопр курорт, физиотер леч физ культ 2002; 4: 50-2.
5. Гуляева С.Ф., Гуляев П.В. Способ определения неспецифических адаптационных реакций организма в курортных и внекурортных условиях. Патент на изобретение РФ № 2223038, 10.02. 2004.
6. Камышников В.С. Справочник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004.-912с.
7. Лазебник Л.Б., Селезнева Э.Я. Диспансеризация в гастроэнтерологии. Эксперимент клин гастроэнтерол 2004; 5: 134-8.
8. Махтиев С.Н., Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А. и др. Билиарный сладж: нерешенные проблемы. Леч врач 2007; 6: 23-7.
9. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Московское областное кооперативное исследование "Постстационарная реабилитация больных ИБС после острых коронарных инцидентов". Кардиология 2004; 11: 17-23.
10. Пиманова С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: Избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. Витебск 2006.
11. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель неспецифической резистентности организма: Учебное пособие. СПб 1996; 30 с.
12. De Busk RF, Houston Miller N, Superco HR, et al. A casemangement system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 120: 721-9.
13. Schuler G, Hombrecht R, Schiert G, et al. Regular physical exercise and low-fat. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1992; 86 (1): 1-11.

Поступила 10/03-2010

Ремоделирование левого желудочка у больных с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации миокарда

Х.А. Маматкулов^{1*}, А.Л. Аляви², М.Л. Кенжаев², Д.А. Алимов², С.Р. Кенжаев

¹Ташкентская медицинская академия; ²Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

Left ventricular remodelling in patients with reversible ischemic dysfunction before and after myocardial revascularization

Kh.A. Mamatkulov^{1*}, A.L. Alyavi², M.L. Kenzhaev², D.A. Alimov², S.R. Kenzhaev

¹Tashkent Medical Academy; ²Republican Scientific Centre of Emergency Medicine. Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучить динамику показателей ремоделирования ЛЖ у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование отобрали 69 больных, перенесших ИМ. Всем больным проводили двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) на 1 сут. после госпитализации и через 1 мес. после реваскуляризации. На 3-4 сут. лечения после стабилизации состояния больным выполняли стресс-ЭхоКГ с добутамином с целью определения жизнеспособного миокарда.

Результаты. Было установлено: полное (n=22), I группа (гр.); частичное (n=19), II гр. восстановление всех асинергичных сегментов или наличие аневризмы ЛЖ (n=28), III гр. У большинства пациентов во всех гр. проведена транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) со стентированием. Наиболее чаще консервативное лечение использовалось в III гр. Однако, несмотря на реваскуляризацию, у больных ИБС с отсутствием жизнеспособного миокарда (III-я гр.) значительно меньше возросла фракция выброса и снизился конечный систолический объем, чем у больных с жизнеспособным миокардом. Индекс сферичности, индекс относительной толщины стенок, миокардиальный стресс, были увеличены во всех гр., хотя в III гр. оно было недостоверно. После реваскуляризации установлено достоверное уменьшение показателей конечного систолического размера и тенденции к уменьшениям конечного диастолического размера ЛЖ во всех исследованных гр., но более значительное снижение этих показателей отмечено в I гр.

Заключение. У больных, перенесших ИМ, при наличии жизнеспособного миокарда в зонах нарушенной сократимости ЛЖ методом выбора лечения является хирургическая реваскуляризация.

Ключевые слова: левый желудочек, ремоделирование, добутамин, инфаркт миокарда, реваскуляризация.

Aim. To study the dynamics of left ventricular (LV) remodelling in patients with myocardial infarction (MI) and reversible ischemic dysfunction, before and after myocardial revascularization.

Material and methods. The study included 69 patients after MI. All participants underwent two-dimensional echocardiography (EchoCG), within 24 hours after hospital admission and one month after revascularization. After three-four days of treatment and clinical stabilization, the patients underwent stress EchoCG with dobutamine, to assess myocardial viability.

Results. Complete or partial recovery of all asynergic myocardial segments was observed in 22 (Group I) and 19 (Group II) patients, respectively, while in 28 (Group III), LV aneurysm was detected. In most patients from each group, transluminal balloon angioplasty (TLBAP) with stent implantation was performed. The proportion of conservatively treated patients was maximal in Group III. Despite revascularization, in coronary patients with impaired myocardial viability (Group III), the increase in ejection fraction and reduction in end-systolic volume was significantly lower than in patients with viable myocardium. Sphericity index, relative wall thickness index, and myocardial stress parameters were increased in each group, although this increase was non-significant in

©Коллектив авторов, 2011
E-mail: mamatkulov-1972@mail.ru
Тел.: +998903257999

[¹Маматкулов Х.А. (*контактное лицо) — докторант, ²Аляви А.Л. — руководитель отдела неотложной кардиологии РНЦЭМП, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, ³Кенжаев М.Л. — с.н.с., ⁴Алимов Д.А. — интервенционный кардиолог, Кенжаев С.Р. — аспирант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации].

Group III. After revascularization, a significant reduction in end-systolic volume, and a tendency towards end-diastolic LV volume reduction were observed in each group, being maximal in Group I.

Conclusion. In MI patients with viable myocardium in dyskinetic LV zones, revascularization surgery should be considered.

Key words: Left ventriculum, remodelling, dobutamine, myocardial infarction, revascularization.

Одним из наиболее эффективных методов предупреждения или сокращения вторичного растяжения левого желудочка (ЛЖ) является уменьшение первичного повреждения. Раннее открытие инфаркт (ИМ)-связанной коронарной артерии (КА) спасает миокард и, соответственно, сохраняет функцию ЛЖ, а в результате улучшает выживаемость больных [4]. Позднее открытие ИМ-связанной КА также важно, т.к. предотвращает желудочковое ремоделирование, хотя по сравнению с ранним восстановлением кровотока приводит к отсроченному восстановлению функции и геометрии ЛЖ [5]. Сочетание поздней реперфузии с пролонгированными нитратами дает более выраженный эффект разгрузки, с лучшим и более ранним восстановлением функции ЛЖ и меньшим ремоделированием миокарда, чем одна поздняя реперфузия.

Одним из оптимальных сочетаний лечения ишемического ремоделирования ЛЖ является ранняя реперфузия и длительное лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), здесь действуют два основных терапевтических механизма [7]. Ранняя реперфузия ограничивает распространение инфаркта путем спасения части миокарда от некроза. С другой стороны, ИАПФ ограничивают постнагрузку, увеличивают сердечный выброс и таким образом уменьшают объем ЛЖ. При тромболитической терапии (ТЛТ) начальный размер ИМ и состоятельность ИМ-связанной КА являются основными прогностическими показателями распространенности переднего ИМ [10]. В ряде исследований показано, что после ТЛТ сохраняется субтотальный стеноз ИМ-связанной КА, на фоне которого остается ишемия жизнеспособного миокарда, затруднено восстановление функции и геометрии ЛЖ. Такие пациенты в подостром периоде ИМ нуждаются в восстановлении адекватного кровотока, по крайней мере, в ИМ-связанной КА, при тяжелом множественном поражении коронарного русла или при стенозе ствола левой КА (ЛКА) — в проведении полной реваскуляризации миокарда. Это может быть выполнено путем транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) со стентированием или коронарного шунтирования (КШ). Пациентам с первым ИМ и ТЛТ, у которых была выявлена окклюзированная ИМ-связанная КА, выполнялась ТЛБАП в первые 3-4 нед. после развития ИМ. В другом исследовании через 2 нед. после ИМ 23 пациентам проведена отсроченная коронарная ангиопластика (КАП) и 14 пациентов

получали консервативную терапию в качестве контрольной группы (ГК) [7]. Обнаружено, что отсроченная КАП со стентированием после ИМ способствует уменьшению дискинетической площади ЛЖ и улучшает его общую насосную функцию. Отмечен положительный эффект восстановления кровотока в ИМ-связанной КА на функцию сердца во время нагрузки и на ремоделирование ЛЖ [5]. Friedman ВМ, 1995, рекомендует использовать интервенционные и хирургические методы лечения для наискорейшего восстановления кровотока в остро окклюзированной КА. Проведение адекватной реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемическим ремоделированием полостей сердца способствует восстановлению геометрии и функции ЛЖ.

Цель данного исследования диктуется еще и тем, что выраженность ишемической дисфункции миокарда, являющейся показанием и одновременно ограничением для хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), зависит от особенностей и степени (ст.) выраженности ремоделирования ЛЖ, хотя точность и дифференцированность его оценки остаются проблематичными [2,3,9].

Для адекватной оценки ремоделирования ЛЖ актуальным является использование современных методов визуализации: эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии, электронно-лучевой компьютерной томографии — которые позволяют получить высококачественное изображение полостей сердца, в частности ЛЖ, в нескольких проекциях, что дает возможность полноценно анализировать их геометрические особенности [1,2,6,8].

Цель исследования — изучить изменения показателей ремоделирования ЛЖ у больных, перенесших ИМ, с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации.

Материал и методы

Исследование основано на анализе данных, полученных при обследовании у 69 больных: 60 (87 %) мужчин и 9 (13 %) женщин, перенесших передний Q-ИМ, поступивших в отделение неотложной кардиологии РНЦЭМП с диагнозом прогрессирующей стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-IV функционального класса (ФК) по NYHA. Причины госпитализации больных: обострение ХСН 18 (26,1 %), ангинозный синдром 43 (62,3 %) и их сочетание 8 (11,6 %).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. На стационарном этапе практически всем

Клинико-демографическая характеристика больных

	I гр. (n=22)	II гр. (n=19)	III гр. (n=28)
Средний возраст (лет)	51,3±3,6	56,4±2,5	53,1±3,4
Мужчины/женщины (n)	19/3	17/2	24/4
Длительность ИБС (мес.)	36,9±6,2	37±4,2	39±3,2
Давность перенесенного ИМ (мес.)	20±5,3	21±6,1	22±3,2
ФК стенокардии	3,5±0,2	3,2±0,2	3,6±0,4
ХСН по NYHA (n,%):			
II ФК	17 (77,2 %)	4 (22 %)	8 (28 %)
III ФК	5 (22,7 %)	15 (78 %)	11 (40 %)
IV ФК	---	---	9 (32 %)
АГ (n,%)	6 (27,2 %)	9 (47,3 %)	15 (53,5 %)
Общая ФВ	46,9±1,2	43±1,8	40,0±0,8

больным назначалась комбинированная терапия антикоагулянтами, дезагрегантами, β-адреноблокаторами, статинами и ИАПФ. Исследование базировалось на результатах ЭхоКГ, а также было выполнено стресс-ЭхоКГ с добутамином. В исследование не включали больных сахарным диабетом, повторным ИМ в анамнезе, острыми нарушениями мозгового кровообращения, с мерцательной аритмией, выраженной органной недостаточностью и кардиомиопатиями.

Всем больным выполняли двумерную ЭхоКГ на 1 сут. после госпитализации и через мес. после реваскуляризации. На 3-4 сут. лечения после стабилизации состояния больным назначали стресс-ЭхоКГ с добутамином с целью определения жизнеспособного миокарда. Под непрерывным контролем ЭКГ и двумерной ЭхоКГ, было начато, внутривенное (в/в) введение добутамина (5 мг/кг массы тела в мин) и продолжалось в течение 3 мин, а затем доза была увеличена до 10 мг/кг в мин, и добутамин вводили еще в течение 3 мин. Критерии для прекращения введения добутамина состояли в возникновении гипотонии, стенокардитических болей в области сердца, или значимых желудочковых аритмий.

ЭхоКГ исследования выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Sonoline Omnia (Германия) с использованием многочастотного датчика 2-4 МГц в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в В- и М-режимах лежа на левом боку. Объем ЛЖ был измерен при помощи модифицированного алгоритма Симпсона от ортогональных апикальных проекций длинной оси. Фракция выброса (ФВ) была получена с использованием уравнения: конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ/КДО. Левый желудочек был разделен на 16 сегментов. Для каждого сегмента, движение стенки оценивалось в баллах; 1 (нормальный), 2 (гипокинезия), 3 (акинезия), 4 (дискинезия). Рассчитывался индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) для каждого этапа добутаминовой ЭхоКГ. В оценке региональной сократимости стенок, также обращалось внимание на систолическое утолщение каждого сегмента. Также рассчитывали индекс сферичности (ИС), индекс относительной толщины стенок (ИОТС), миокардиальный стресс (МС).

Селективную коронароангиографию (КАГ) и ТЛБАП со стентированием КА выполняли в условиях рентгеноперационной при отделении ангиографии, оборудованной рентгенангиографической установкой “Integrus Allura

FD 20” фирмы “Philips”. Мониторирование ЭКГ проводилось на аппаратах Datex-Ohmeda (Финляндия) и Philips IntelliVue MP20 (Голландия).

Статистическую обработку полученных результатов настоящего исследования, выполняли на персональном компьютере с использованием пакета электронных таблиц EXCEL 7.0 для Windows.

В работе использовались параметрические методы статистического анализа. Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда ± стандартное отклонение. В качестве статистической гипотезы использовалась альтернативная с уровнем значимости не менее 95 % (p=0,05). Для проверки гипотез о равенстве средних применялись: парный и двухвыборочный критерии t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Обследованы 69 больных со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ (ОФВ<50%), из них у 41 больного обусловленной обратимой ишемической дисфункцией миокарда (ОИДМ).

При стресс-ЭхоКГ с добутамином до эндоваскулярной реваскуляризации у больных I группы (гр.) (n=22), из 197 асинергичных сегментов сократительная способность восстановилась в 193 сегментах, полное восстановления асинергичных сегментов (98,8 %); II гр. (n=19) — частичное восстановление (на 67,2 % из всех асинергичных 222 сегментов); III гр. (n=28) — наличие аневризмы ЛЖ (из 399 асинергичных сегментов, 10 % с обратимой дисфункцией, 8 % из них составили зоны дискинезии).

41 больной с ОИДМ был разделен на 2 гр. в зависимости от ФВ ЛЖ: I гр. (n=22) с ФВ ЛЖ > 55 %, II гр. (n=19) с ФВ ЛЖ < 55 %. Для решения некоторых поставленных задач были обследованы 28 больных с постинфарктными аневризмами ЛЖ (ПАЛЖ) — III гр.

Малые дозы добутамина (МДД) увеличили сократительную способность миокарда ЛЖ у всех больных при незначительном росте частоты сердечных сокращений (ЧСС) — R-R уменьшился с 0,9±0,01 до 0,88±0,01 (p>0,05). На малых дозах добутамина (7,5±0,5 мкг/кг/мин) в I гр. показатель

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ в покое, малых дозах добутамина (МДД) и через 1 мес. после реваскуляризации

Показатели	I гр (n=22)			II гр (n=19)			III гр (n=28) ПАЛЖ		
	Исходно	МДД	ПР (через 1 мес.)	Исходно	МДД	ПР (через 1 мес.)	Исходно	МДД	ПР (через 1 мес.)
УМЖП,%	30,1±2,3	54,4±3,6	65,3±3,7**	24,7±3,8	45,2±4,2	46,0±3,0**	17,4±1,4	35,8±3,2	34,6±2,8**
УЗСЛЖ,%	37±2,8	51±3,5	61,1±3,8*	37,7±3,0	58,3±4,3	59,8±5,7*	36,8±1,9	49,7±2,1	48,6±1,7**
КСР, см	4,0±0,2	3,22±0,2	3,2±0,2**	4,5±0,2	3,8±0,1	3,7±0,2**	5,0±0,1	4,4±0,5	4,3±0,1**
КДР, см	5,7±0,2	5,32±0,22	5,3±0,2	5,9±0,2	5,7±0,3	5,8±0,2	6,4±0,2	6,3±0,2	6,2±0,1
КСО, мл	79,6±2,1	60±1,2	62,4±1,8*	93,4±2,6	78,7±2,2	82,3±1,5*	112±2,9	93,4±3,5	101,5±3,6**
КДО, мл	149,9±3,1	147±2,5	150,0±3,0	164,2±4,5	163,3±2,0	165,4±1,8	186,6±3,8	184,8±4,3	188±4,5*
ФУ, %	25,8±1,1	39,1±1,7	42,8±2,0***	21±1,2	35,2±2,1	34,6±1,4***	20,4±0,5	25,5±0,4	29,8±0,7***
ОФВ,%	46,9±1,2	59,2±1,3	58,4±0,9**	43±1,8	52,5±2,2	50,2±1,7***	40,0±0,8	49,5±1,2	46,2±0,9**
ИС	0,64±0,07	0,62±0,05	0,60±0,05*	0,63±0,09	0,61±0,05	0,58±0,1*	0,70±0,12	0,70±0,1	0,71±0,13
ИОТС	0,47±0,10	0,42±0,08	0,43±0,08*	0,44±0,1	0,43±0,05	0,41±0,09	0,42±0,05	0,41±0,06	0,40±0,08*
МС (г/см ²)	114,6±28,3	100±29	101,5±31**	116,4±32,1	112±2,5	111,6±29*	125,2±35,2	124,5±32,5	122,3±33,1
Нормокинез	155(44 %)	348(98,8 %)	347 (98,6 %)	82 (27 %)	231(76 %)	226(74,4 %)	49 (11 %)	90 (20 %)	85 (19 %)
Гипокинез	169 (48 %)	0 (0 %)	2 (0,6 %)	197 (65 %)	64(21 %)	70(23 %)	269 (60 %)	242 (54 %)	251 (56 %)
Акинез	28 (8 %)	4(1,2 %)	3(0,8 %)	25 (8 %)	9(3 %)	8(2,6 %)	94 (21 %)	80 (18 %)	76 (17 %)
Дискинез	-	-	-	-	-	-	36 (8 %)	36 (8 %)	36 (8 %)
ИНРС	1,64±0,1	1,02±0,2	1,02±0,2**	1,9±0,04	1,23±0,03	1,28±0,03**	2,26±0,03	2,13±0,02	2,14±0,016

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 — достоверность различий по сравнению с исходными данными. ПР — после реваскуляризации

утолщения межжелудочковой перегородки (УМЖП) увеличился до 65,3±3,7 %, утолщение задней стенки ЛЖ (УЗСЛЖ) — до 61,1±3,8 % (p<0,001). Фракция укорочения (ФУ) выросла с 25,8±1,1 % до 42,8±2,0 % (p<0,001) (таблица 2). В I гр. показатели УМЖП были достоверно выше по сравнению со II и III гр., составили 30,1±2,2 %, 24,7±3,8 % и 17,4±1,4 %, соответственно. Такой результат связан с обширностью необратимых зон (рубец, некроз) во II и III гр. по передней стенке ЛЖ. Не было существенной разницы между гр. по показателю УЗСЛЖ, хотя он у всех был снижен. КДР и КСР ЛЖ в I гр. больных были существенно меньше (5,7±0,2 см и 4,0±0,2 см), чем в двух других гр. — 5,9±0,2 и 4,5±0,2; 6,4±0,2 и 5,0±0,1 см (p<0,01). Показатели КДО ЛЖ до реваскуляризации составили 149,9±3,1, 164,2±4,5 и 186,6±3,8 мл, соответственно, в I, II, III гр. В III гр. КДО ЛЖ достоверно больше по сравнению с I и II гр. (p<0,05).

Всем больным успешно выполнена ТЛБАП со стентированием, остаточный стеноз < 30 %. Через мес после реваскуляризации миокарда у всех обследованных больных вырос показатель глобальной систолической функции ФВ ЛЖ, в III гр. с отсутствием жизнеспособного миокарда ФВ ЛЖ увеличилась в меньшей степени по сравнению с больными с жизнеспособным миокардом. ФВ ЛЖ была достоверно меньше в III гр., по сравнению с I и II гр. через 1 мес. (p<0,05).

Показатели ИС, ИОТС, МС увеличились во всех гр., хотя это увеличение было недостоверно в III гр.

В динамике после проведения реваскуляризации установлено достоверное уменьшение показателей КСР и тенденция к уменьшению КДР ЛЖ во всех исследованных гр. (таблица 2), но более значительное снижение этих показателей отмечено в I гр. Показатель КДО ЛЖ был достоверно больше в гр. больных с аневризмой ЛЖ, по сравнению с I и II гр. (150,0±3,0, 165,4±1,8 и 188±4,5 мл, соответственно) (p<0,05).

При качественном и количественном сравнительном анализе сегментарной сократимости ЛЖ выявлено, что у всех обследованных больных имели место диффузные асинергические зоны передней стенки ЛЖ. Контрактильная способность ЛЖ была хуже у больных II и III гр. по сравнению с I гр. после реваскуляризации.

По результатам стресс-ЭхоКГ с добутамином можно было предположить многососудистое стенозирующее поражение КА у всех больных ИБС, перенесших передний Q-ИМ в анамнезе. Это связано с преобладанием обратимой дисфункции над рубцовым поражением. При КАГ стеноз КА в среднем по гр. составил 2,6±0,6, а окклюзий — 1,2±0,3. При КАГ во всех гр. преобладало поражение ≥ 3 КА, что предопределяло нарушение функции ЛЖ и тяжелое течение заболевания, а также во всех гр. практически в равной степени имело место поражение основных ветвей КА. Стеноз КА был выявлен преимущественно у больных II гр.; в равной степени во всех гр. имела место окклюзия. Одновременно количество внутри- и межсистемных коллатералей КА было значительно ниже в III гр. больных, что

можно считать причиной необратимой дисфункции миокарда. Стенозы КА от 50 % до 75 % и более преимущественно имели место у пациентов I и II гр. Многососудистое, стенозирующее поражение КА нарушало сократительную функцию миокарда преимущественно с обратимой его дисфункцией. У больных III гр. наиболее часто наблюдали окклюзию основных ветвей системы ЛКА при неадекватно развитой внутри- и межсистемной коллатеральной системе, что явилось причиной развития необратимого процесса. Следовательно, состояние коронарного русла, количество пораженных КА и степень стенозирования определяют функциональное состояние и обратимость дисфункции.

Результаты неинвазивной диагностики особенно важны у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ для прогноза дальнейшего развития заболевания, эффективности кардиохирургического вмешательства и выживаемости больных после операции, направленной на восстановление коронарного кровотока. Решение этого вопроса особенно актуально для больных в терминальной стадии ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ. Лечение таких больных осложнено высокой заболеваемостью и летальностью в периоперационном периоде, а основные терапевтические подходы ограничены пересадкой сердца, медикаментозным лечением и операцией реваскуляризации миокарда. Приведенный анализ сравнения гр свидетельствует о высокой прогностической точности результатов изменения геометрии ЛЖ на малых дозах добутамина результатам ее восстановления после реваскуляризации миокарда. Адекватная реваскуляризация миокарда у больных с гибернацией приводит к обратному ремоделиро-

ванию измененного длительно существующей ишемией ЛЖ и к восстановлению нормальных структурно-геометрических взаимоотношений полости и стенки ЛЖ. Обратимость изменения геометрии ЛЖ на МДД у пациентов с ишемической дисфункцией миокарда имеет большое прогностическое значение для восстановления геометрии и функции ЛЖ после успешной реваскуляризации миокарда.

Выводы

У больных ИБС со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ, обусловленной обратимой ишемической дисфункцией (гибернацией или оглушением), отмечаются исходные нарушения геометрии ЛЖ, схожие с изменениями у больных с постинфарктными аневризмами. Иными словами, у больных с обратимой ишемической дисфункцией происходит ишемическое ремоделирование ЛЖ, заключающееся в прогрессирующей дилатации полости ЛЖ, снижении относительной толщины стенки, в меньшей степени, нарушении показателей сферичности.

Добутаминовая проба у больных ИБС с крупноочаговым ИМ позволяет прогнозировать восстановление функции исходно асинергичных сегментов и установить обратимость их дисфункции. Наличие обратимой дисфункции миокарда ЛЖ предопределяет восстановление их функции при реваскуляризации.

У больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН при наличии жизнеспособного миокарда в зонах нарушенной сократимости ЛЖ методом выбора является хирургическая реваскуляризация.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 36(4): 15-22.
2. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И. Чреспищеводная эхокардиография в коронарной хирургии. Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева Москва 1999; 120 с.
3. Braumgarther H, Porenta G, Lan YK, et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, PET and thallium-201 SPECT: correlation with histopathology in explanted hearts. JACC 1998; 32: 1701-8.
4. Geraci E, Franzosi MG, Santoro E, et al. Ten-year-follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 2659-65.
5. Jugdutt Bodh I. Apoptosis after reperfused myocardial infarction: Role of angiotensin II.
6. Exper clin cardiol 2004; 9(4): 219-28.
7. La Carina G, Rahimtoola SH, Visioli O, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. Eur Heart J 2000; 21(16): 1358-67.
8. Marchese A, Galiuto L, Cavallari D, et al. The protective effect of coronary collateral circulation on myocardial viability: a case of acute coronary occlusion. Cardiologia (Rome, Italy) 1994; 39(5): 359-62.
9. Morgan JP, Erny RE, Allen PD, et al. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. Circulation 1990; 81 (suppl III): 111-21-32.
10. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Transesophageal dobutamine stress echocardiography for evaluation of patients with coronary artery disease. JACC 1994; 24(5): 1260-7.
11. Popovic MD, Bojic M, Aleksandar D, et al. Detection of significant residual stenosis of the infarct-related artery after thrombolysis by high-dose dipyridamole echocardiography test: Is it detected often enough? Clin Cardiol 1997; 20(6): 569-72.

Поступила 14/06-2011

Результаты реваскуляризации миокарда: инструментальная оценка электрического и структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка при диастолической сердечной недостаточности

И.П. Татарченко¹, Н.В. Позднякова^{1,2*}, И.А. Петрушин^{1,2}, О.И. Морозова¹,
А.Г. Мордовина¹

¹ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава; ²ФГУЗ “Медико-санитарная часть № 59” ФМБА России. Пенза, Россия

Myocardial revascularization results: electrical, structural, and geometric left ventricular remodelling in diastolic heart failure

I.P. Tatarchenko¹, N.V. Pozdnyakova^{1,2*}, I.A. Petrushin^{1,2}, O.I. Morozova¹, A.G. Mordovina¹

¹Penza Institute of Medical Post-Diploma Education; ²Clinic No. 59, Federal Medico-Biological Agency. Penza, Russia

Цель. Оценить динамику структурно-геометрических показателей левого желудочка (ЛЖ) и параметров электрической нестабильности миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) исходно и спустя 1 год после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. 54 больных (средний возраст $57,9 \pm 6,2$ лет) с ПИКС, с реваскуляризацией коронарных стенозов давностью до 2 лет. Методы исследования: электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях с анализом интервала QT (QT_d , QT_c), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, регистрация сигнал-усредненной ЭКГ (СУ ЭКГ) с выделением поздних потенциалов желудочков, анализ variability сердечного ритма (ВСР), оценка турбулентности сердечного ритма (ТСР).

Результаты. При анализе структурно-геометрических показателей после реваскуляризации миокарда (РМ) независимо от варианта поражения миокарда отмечено адаптивное ремоделирование ЛЖ. Улучшение коронарной перфузии после оперативного вмешательства сопровождалось положительной динамикой параметров СУ ЭКГ с нормализацией конечной части фильтрованного комплекса QRS у 26 % пациентов, отмечено уменьшение QT_d на 24 %, QT_c на 12,8 %. После КШ улучшились показатели ТСР и ВСР.

Заключение. У больных ишемической болезнью сердца показатели, характеризующие электрическую нестабильность сердца, могут быть использованы как дополнительные неинвазивные маркеры эффективности вмешательства по реваскуляризации гемодинамически значимых стенозов.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, электрическая нестабильность сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Aim. To assess the dynamics of structural and geometric left ventricular (LV) remodelling and myocardial electrical instability in patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS), at baseline and one year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. The study included 54 patients with PICS (mean age $57,9 \pm 6,2$ years) and previous coronary revascularization (up to two years earlier). The examination included 12-lead electrocardiography (ECG), with QT interval analysis (QT_d , QT_c), Holter ECG monitoring, echocardiography, signal-averaged ECG (SA ECG) with late ventricular potential analysis, heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) assessment.

Results. The analysis of structural and geometric parameters in patients after myocardial revascularization demonstrated adaptive LV remodelling, independent of the type of myocardial changes. Improved coronary perfusion

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: pozdnyakova-n-v@gambler.ru
Тел.: (841-2) 60-10-80; 60-34-96
Тел./факс: (841-2) 60-55-38

[¹Татарченко И.П. — заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ^{1,2}Позднякова Н.В. (*контактное лицо) — ¹профессор кафедры, ²главный терапевт, ^{1,2}Петрушин И.А. — ¹аспирант кафедры, ²кардиолог, ¹Морозова О.И. — профессор кафедры, ¹Мордовина А.Г. — ассистент кафедры].

after revascularization was associated with positive dynamics of SA ECG parameters, normalization of the last part of filtered QRS complex (in 26 % of the patients), and a decrease in QT_d (-24 %) and QT_c (-12,8 %). After CABG, HRT and HRV parameters also improved.

Conclusion. In patients with coronary heart disease, the parameters of myocardial electrical instability could be used as additional, non-invasive markers of revascularization effectiveness.

Key words: Myocardial revascularization, myocardial electrical instability, left ventricular diastolic dysfunction.

Анализ структуры общей смертности (ОС) свидетельствует, что первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В России кардиоваскулярная смертность (КВС) одна из самых высоких, причем около половины смертей от ССЗ — внезапные (ВС) [1]. Основным механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС) считают желудочковые тахикардии, причиной которых в 80 % случаев является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Особую тревогу вызывает прирост заболеваемости ИБС и высокая смертность лиц трудоспособного возраста [1,2]. ИБС является одной из основных причин развития сердечной недостаточности (СН), обусловленной ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ), особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3]. Усиливается интерес к значимости диастолической функции в возникновении, клиническом течении и прогнозе хронической СН (ХСН), обсуждают различный “вклад” систолической и диастолической дисфункции (ДД) в патогенез, систоло-диастолические взаимоотношения при СН [4].

Наиболее эффективным методом лечения, уменьшения смертности и инвалидности при тяжелых, неуклонно прогрессирующих формах ИБС, резистентных к медикаментозной терапии, является коронарное шунтирование (КШ) [5]. Известно, что после успешно выполненной операции прямой реваскуляризации миокарда (РМ) на открытом сердце отмечается улучшение клинического состояния больных, снижение функционального класса (ФК) стенокардии (Ст), увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ [6]. Развитие кардиохирургии в течение последних десятилетий привело к изменению контингента больных ИБС за счет увеличения числа пациентов, перенесших КШ.

Однако, несмотря на высокую эффективность операции прямой РМ, а также ее благоприятное влияние на клиническое состояние больных и показатели гемодинамики, все же одной из причин повторных госпитализаций остаются возврат симптомов Ст и развитие СН. Необходимо помнить о том, что во время операции, несмотря на огромный опыт, накопленный врачами, на миокард неминуемо действует ряд повреждающих факторов, которые способны влиять на электрическую активность миокарда, ремоделирование ЛЖ и прогрессирование СН.

Цель исследования — оценить динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и параметров электрической нестабильности миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) исходно и спустя 1 г после КШ.

Материал и методы

В исследование за период с февраля 2009г по декабрь 2010г были включены 54 больных (46 мужчин, 8 женщин), средний возраст — $57,9 \pm 6,2$ лет. Критерии включения: наличие в анамнезе указания на перенесенный ИМ, выполненное кардиохирургическое вмешательство по РМ давностью 1-2 года, стабильное течение коронарной болезни сердца (КБС) на протяжении предшествующего мес; наличие сохраненной ФВ (ФВ не < 50 %); устойчивый синусовый ритм. Критерии исключения: хроническая СН (ХСН) IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА); клинически значимые пороки сердца; нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе; хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), заболевания легких с дыхательной недостаточностью. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета. Лекарственная терапия включала антиагреганты и статины в целевых дозах, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ) в эффективных дозах (подбор дозы индивидуально с учетом рекомендаций ВНОК), нитраты — в режиме по требованию.

Средняя длительность заболевания у наблюдаемых до оперативного вмешательства — $7,3 \pm 2,2$ лет. Большинство (66,7 %) оперированных больных до РМ имели III-IV ФК Ст напряжения (СтН). У 41 (75,9 %) пациента течению ИБС сопутствовала артериальная гипертония (АГ). На отягощенный семейный анамнез по ССЗ указали 46 (85,2 %) больных. Нарушения липидного обмена отмечались у 49 (90,7 %) пациентов. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $29,8 \pm 3,1$ кг/м². Анамнестические данные и электрокардиографические (ЭКГ) критерии указывали на перенесенный крупноочаговый ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) у 38 (70,4 %) больных, из них передней локализации — у 23, нижней и задней локализации — у 15. Мелкоочаговый ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) по данным медицинской документации (амбулаторная карта, выписные эпикризы) отмечен в 16 (29,6 %) случаях. Среднее количество шунтов составило 2,75 на одного пациента. Средняя продолжительность периода после оперативного вмешательства — $1,4 \pm 2,1$ лет.

Комплекс обследования, помимо стандартного клинического обследования, включал ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с выделением поздних потенциалов желудочков (ППЖ), анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), оценку турбулентности ритма сердца (ТРС), длительности интервала QT (QT_d — дисперсия интервала QT, QT_c — корригированный интервал QT).

Для выполнения ХМ ЭКГ использовали комплекс Astrocard (ЗАО “Медитек”). Применяли стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V_2 , V_5 и V_6 .

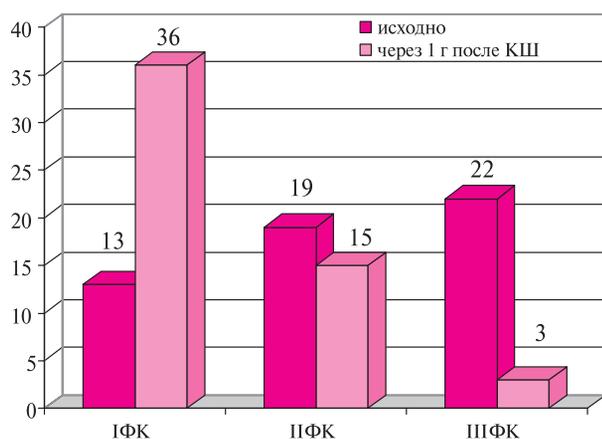


Рис. 1. Динамика ФК ХСН после РМ.

Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию сегмента ST > 1,5 мм на расстоянии 0,08с от точки J продолжительностью не менее 60с, подъем ST сегмента на 2 мм. Обязательным условием было ведение больным дневника с подробным описанием своей деятельности и субъективных ощущений.

Анализ СУ-ЭКГ с выделением ППЖ выполняли на аппарате CARDIOVIT AT-10 (Schiller) по методике Simson M. [1992], с применением системы 3 ортогональных отведений X, Y, Z [7]. Вычислялись количественные значения трех показателей: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (HF QRS-Dauer), среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (RMS 40), продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS (LAN Fd). Патологическими параметрами СУ-ЭКГ считали HF QRS-Dauer > 114 мс, RMS 40 < 25 мкВ, LAN Fd > 38 мс. По двум из перечисленных выше критериев диагностировали ППЖ.

BCP изучали на основании данных временного и спектрального анализа с помощью программного обеспечения аппарата CARDIOVIT AT-10. При временном анализе BCP

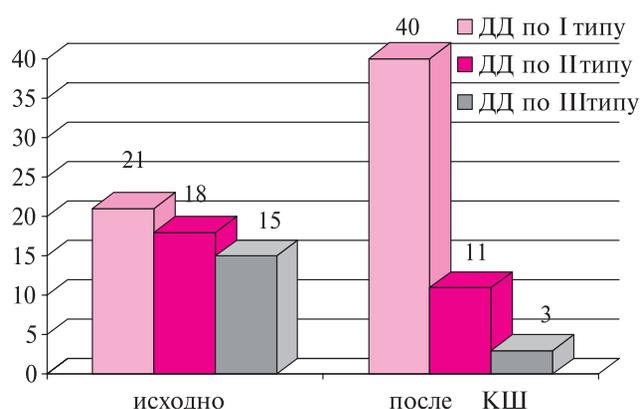


Рис. 2. Динамика вариантов нарушения диастолической функции ЛЖ у больных после РМ.

оценивали: rMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR, мс), BB 50 (доля соседних синусовых интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс, %), SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR, мс). При спектральном анализе BCP анализировали соотношение симпатических и парасимпатических влияний на BCP — LF/HF.

Для оценки турбулентности сердечного ритма рассчитывали показатели: начало турбулентности (turbulence onset — TO), наклон турбулентности (turbulence slope — TS). QT_d определяли как разницу между максимальным и минимальным значением интервала QT в различных отведениях стандартной ЭКГ.

ЭхоКГ проводили на аппарате SonoAce X8 ("Medison") в режиме секторального сканирования в реальном масштабе времени с использованием режимов цветного доплеровского картирования, тканевого доплера (ТД), импульсного и непрерывноволнового доплеров.

При статистической обработке данных применяли t-тест Стьюдента, критерий χ^2 . Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения +

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели больных ИБС

Показатель	исходно	через 1 год после РМ
Продолжительность, мин		
СИМ	47,2 ± 6,3	10,3 ± 2,1*
БЭИМ	21,1 ± 5,2	2,3 ± 1,1*
ББЭИМ	27,1 ± 1,5	8,1 ± 2,2*
Депрессия сегмента ST, мм		
глубина средняя	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1
глубина максимальная	2,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1*
Число больных с ППЖ, n/%	21/39	6/11*
Число больных с ЖНР, n/%	53/98,1	36/66,7*
ЖЭ I градации, n/%	7/13 %	22/40,7*
ЖЭ II градации, n/%	12/22,2	4/7,4*
ЖЭ III градации, n/%	15/27,8	9/16,6*
ЖЭ IV-V градаций, n/%	19/35,1	1/2*
RRNN, мс	790 ± 94	826 ± 85
SDNN, мс	36,4 ± 3,9	42,7 ± 4,1
LF/HF, усл.ед.	4,34 ± 0,18	2,21 ± 0,14*
QTc, мс	448,2 ± 5,4	397,5 ± 5,2*
QTd, мс	68,2 ± 6,5	54,6 ± 5,3*

Примечание: ЖНР — желудочковые нарушения ритма, n/% — абсолютное число больных, имеющих данный признак /процент от числа больных данной группы; * — p<0,05 — разница достоверна.

ЭхоКГ показатели у больных ИБС

Показатель	исходно	через 1 г после РМ
УИ, мл/м ²	39,3±1,4	44,2±1,3*
ИКДО, мл/м ²	98,8±6,7	85,8±4,58*
ИКСО, мл/м ²	41,61±1,5	36,2±1,1*
ФВЛЖ, %	53,8±2,91	59,3±2,17*
ИКСОЛП, мл/м ²	51,43±3,61	44,37±3,2*
ПИОЛП, %	24,9±2,7	34,1±2,1*
ИММЛЖ, г/м ²	148,2±11,1	132,1±6,3*
ОТС ЛЖ, см	0,50±0,02	0,45±0,05*

Примечание: УИ — ударный индекс, ИКДО — индекс конечного диастолического объема, ИКСО — индекс конечного систолического объема, ИКСОЛП — индекс конечного систолического объема левого предсердия, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки ЛЖ; * — $p < 0,05$ разница достоверна.

стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В таблицах 1 и 2 представлены данные по функциональным методам исследования до оперативного вмешательства и через 1 г после КШ.

Анализ клинических проявлений ХСН позволил установить динамику по ФК NYHA (рисунок 1). Улучшение состояния у наблюдаемых подтверждено достоверным снижением среднего балла по Миннесотскому опроснику (MLHFQ): с $32,0 \pm 3,5$ до $14,5 \pm 2,5$ баллов.

В период 1-2 лет после РМ 46 (85,2 %) больных из 54 отмечали возможность расширения двигательной активности при достаточно хорошей ее переносимости, уменьшение приступов Ст от $21,7 \pm 2,4$ эпизодов за нед. до $3,5 \pm 1,6$, при этом снизилось количество используемого короткодействующего нитроглицерина (таблеток за нед.) с $14,9 \pm 1,5$ до $2,5 \pm 0,6$. Субъективное изменение состояния у больных после КШ подтверждено динамикой суточной ишемии миокарда (СИМ) с $47,2 \pm 6,3$ мин до $10,3 \pm 2,1$ мин при достоверном снижении количества как болевых (БЭИМ), так и безболевых эпизодов ишемии (ББЭИМ).

У 6 пациентов течение ИБС носило безболевого характер — перенесенный Q-ИМ диагностирован при анализе ЭКГ, по данным ХМ ЭКГ после РМ регистрировали уменьшение СИМ до $8,3 \pm 3,1$ мин в сравнении с исходным значением — $46,2 \pm 7,8$ мин ($p < 0,01$). Однако в 2 случаях после оперативного вмешательства в периоде наблюдения $1,3 \pm 0,2$ г отметили рецидив Ст; суточная ишемия миокарда — без существенной динамики, $45,6 \pm 1,6$ мин и $43,9 \pm 1,7$ мин, соответственно.

При анализе структурно-геометрических показателей после РМ независимо от варианта поражения миокарда отмечено адаптивное ремоделирование ЛЖ. Признаки ДД ЛЖ выявлены у всех пациентов, однако после оперативного вмешательства проявления степени (ст.) тяжести ее уменьшилась (рисунок 2), до и после операции, соответственно: рестриктивный тип (III тип) ДД ЛЖ — в 15 и 3 наблю-

дениях, псевдонормальный (II тип) — в 18 и 11 наблюдениях, соответственно.

Интерес представляют данные по оценке клинических проявлений ХСН при различных вариантах ДД ЛЖ. С увеличением ст. нарушения ДД ЛЖ возрастал ФК ХСН: при типе аномальной релаксации: ХСН III ФК и I ФК — в 9,5 % и 38,1 % случаев, соответственно, при рестриктивном — в 73,3 % и 6,7 %, соответственно ($p < 0,01$). У больных ИБС с ХСН I ФК преобладала ДД по типу нарушения релаксации до и после РМ — 61,5 % и 86,1 %.

Исходно частота регистрации ППЖ по группе составляла 39 %. У пациентов с ППЖ достоверно чаще регистрировали желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) высоких градаций — в 16 (76,2 %) случаях, в сравнении с больными без признаков замедленной фрагментированной активности — в 3 (9,1 %) наблюдениях ($\chi^2 = 12,3$, $p < 0,05$). После РМ у больных ИБС уменьшились HF QRS-Dauer на 17,2 % и LAN Fd на 21 %, возросла RMS 40 на 29 % ($p < 0,05$); нормализация конечной части фильтрованного комплекса QRS отмечена у 27,8 % пациентов (в 71,4 % случаев от числа больных с исходно выявляемой замедленной фрагментированной активностью в конце желудочкового комплекса).

Анализ ТРС позволил установить положительную динамику количественных значений исходно и после оперативного вмешательства, начало турбулентности (ТО) > 0 % — от 62 % до 28 % больных, при наклоне турбулентности (TS) $< 2,5$ мс/RR — от 54 % до 24 %, соответственно ($p < 0,05$). Установлена связь нарушения ТРС с показателем изменения объема левого предсердия (ЛП) — $r = -0,43$ ($p = 0,032$), с ФВ ЛЖ — $r = -0,49$ ($p = 0,03$), с индексом конечного диастолического объема (ИКДО) — $r = 0,51$ ($p = 0,02$), с индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ — $r = 0,45$ ($p = 0,04$).

После выполненного оперативного вмешательства у 43 пациентов достоверно изменились количественные значения показателей ВСР, выделяемых на основе анализа разницы между очередными интервалами RR: гMSSD — от $24,6 \pm 1,9$ до $34,5 \pm 1,8$ мс; ВВ 50 — от $3,8 \pm 1,1$ до $11,4 \pm 1,2$ уд/мин. Считается [8], что значения этих показателей определяются преимущественно влия-

янием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Значение SDNN за период наблюдения в целом по группе изменилось недостоверно, но отмечена тенденция к его увеличению с $36,4 \pm 3,9$ мс до $42,7 \pm 4,1$ мс. Мощность высокочастотной составляющей спектра дисперсии интервалов RR синусового ритма достоверно не изменилась исходно и после РМ: $9,3 \% \pm 1,4 \%$ и $12,9 \% \pm 1,6 \%$, соответственно. Но показатель, отражающий баланс эфферентной активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС LF/HF показывал динамику к снижению симпатической составляющей ($p < 0,05$).

Улучшение перфузии миокарда после реваскуляризации сопровождалось положительной динамикой показателей временной реполяризации желудочков: уменьшение QT_d на 24 %, QT_c на 12,8 %.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии операции КШ на состояние больных — отмечается закономерная обратная динамика болевого синдрома, увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), улучшились показатели сократительной способности миокарда.

КБС и перенесенный ИМ сопряжены с необратимыми изменениями миокарда и представляют субстрат для развития и прогрессирования ХСН. Однако постинфарктное ремоделирование сердца — процесс сложный и полиморфный [9] и не ограничивается лишь изменениями структуры миокарда. Выявляемая после ИМ локальная сократительная дисфункция ЛЖ сопровождается одновременно начинающейся его структурно-геометрической перестройкой [10], электрофизиологической альтернативой клеток и их мембран, что способствует развитию “электромеханического несоответствия” в зонах миокардиальной дисфункции [11]. Важно помнить, что нормальная ФВ ЛЖ не исключает наличия СН; в российской популяции более половины всех пациентов с ХСН имеют показатель ФВ ЛЖ $> 50 \%$ [12].

При прогрессировании КБС характер показателей диастолы претерпевает сложные изменения, связанные как с усугублением диастолических нарушений, так и с развитием гемодинамических приспособительных реакций, действующих через повышение давления в ЛП и/или конечного диастолического давления ЛЖ и приводящих к формированию различных типов ДД: аномальной релаксации, псевдонормального и рестриктивного [13].

Полученные данные позволяют утверждать, что ДД у больных ИБС является прогностически значимым фактором в формировании ХСН, причем получена положительная связь с ФК ХСН ($r=0,630$; $p < 0,01$). При корреляционном анализе было установлено, что ст. тяжести ДД ЛЖ достоверно связана с показателем изменения объема ЛП (ПИОЛП) — $r=-0,43$ ($p=0,032$), с ФВ ЛЖ — $r=-0,48$ ($p < 0,04$), с ИКДО — $r=0,51$ ($p=0,02$), с ИММЛЖ — $r=0,45$ ($p=0,034$).

Несомненно, ИБС следует рассматривать как одну из самых частых причин возникновения ДД ЛЖ вследствие нарушения раннего диастолического расслабления на фоне острой или хронической ишемии с повышением жесткости миокарда в месте постинфарктного рубца. “Выключение” части миокарда из эффективной работы сердца, в результате ИМ приводит к снижению силы сокращения ЛЖ. Некроз кардиомиоцитов (КМЦ) и активация каскада биохимических реакций, возникающих в постинфарктном периоде, вызывают значительные изменения механических свойств тканей. Но особенности развития ХСН у больных ИБС обусловлены не только желудочковой дисфункцией, но также постоянным участием в этом процессе коронарной недостаточности. При ишемии миокарда нарушается баланс между поступлением кислорода и потребностью в нем миокарда, что приводит к некрозу примерно трети объема КМЦ. ~ 45 % КМЦ сохраняют свою функцию, но находятся в состоянии компенсаторного гиперкинеза, что приводит впоследствии к их локальной компенсаторной гипертрофии, кроме того, они электрически нестабильны. Четверть КМЦ представляет наибольший интерес, поскольку они активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма [4,14]. Наиболее важно, что эти виды диссинергии миокарда обратимы как при восстановлении кровотока, так и при нормализации баланса поступления-потребления миокардом кислорода [15].

Улучшение коронарной перфузии после проведенного оперативного вмешательства сопровождалось положительной динамикой диастолических параметров, уменьшилась частота выявления рестриктивного типа ДД ЛЖ с 27,8 % (исходно) до 5,5 % (после КШ), при этом отметили достоверное улучшение систолической функции ЛЖ и уменьшение его объемов. Нормализация или относительное увеличение коронарного резерва является еще одним ожидаемым результатом хирургического лечения ИБС, что, в свою очередь, приводит к уменьшению эпизодов транзиторной ишемии, улучшению насосной функции ЛЖ за счет восстановления контрактильности гибернированного и станнированного миокарда [6].

Положительная динамика показателей СУ-ЭКГ связана с уменьшением негетерогенности электрофизиологических свойств миокарда вследствие улучшения коронарной перфузии (уменьшение суточной ишемии миокарда с $47,2 \pm 6,3$ мин до $10,3 \pm 2,1$ мин) и восстановления функции ишемизированного миокарда. Отмечена зависимость СИМ с количеством пораженных коронарных артерий (КА) по данным коронароангиографии (КАГ) ($r=0,624$, $p=0,03$), с показателями СУ-ЭКГ: HF QRS-Dauer ($r=0,451$, $p=0,05$), RMS 40 ($r=0,425$, $p=0,03$). Уменьшение QT_d и QT_c можно объяснить улучшением процессов реполяризации после реваскуляризации миокарда. Интересен и тот факт, что значение QT_d достоверно

коррелировало с началом турбулентности ТО ($r=0,449$, $p=0,04$). Негомогенностью волны реполяризации и деполаризации миокарда, возникающей в зонах лимитированного коронарного кровоснабжения, можно объяснить наличие зависимости QT_d с показателями СУ-ЭКГ: амплитудой фрагментированной активности RMS ($r=0,413$, $p=0,05$), LАN Fd ($r=0,375$, при $p=0,05$), что повышает степень риска развития нарушений ритма сердца. После РМ количество регистрируемых желудочковых нарушений ритма уменьшилось, не выявлялась ЖЭ высоких градаций.

Невозможно представить патогенез ИБС без участия интрамурального вегетативного представительства в сердце и его реперкуSSIONного отражения в синусовом узле (СУ) [8]. Это касается не только рефлекторного регуляторного компонента в сосудистом тонусе и формирования вазоконстрикторного эффекта, но и адаптационно-трофической функции ВНС, ответственной за функционально-структурное состояние пейсмекеров СУ, патологически изменяющихся параллельно с коронарогенным атеросклеротическим поражением миокарда. В условиях недостаточности перфузии морфофункциональный компонент является медленно изменяемым, а патологически измененная регуляция ВСР — ранним и облигатным проявлением ишемического процесса, однако после КШ отмечена положительная динамика показателей ВСР и ТРС. Подтверждением этого может служить установленная зависимость SDNN с суточной продолжительностью эпизодов ишемии ($r=0,51$, $p=0,04$) и продолжительностью ББЭИМ ($r=0,47$, $p=0,03$), LF/HF с аналогичными показателями — $r=0,464$, $p=0,03$; $r=0,462$, $p=0,03$, соответственно. Получена зависи-

мость наклона турбулентности TS с показателями ВСР: SDNN ($r=0,41$, $p=0,02$) и LН/HF ($r=0,332$, $p=0,02$).

Важно подчеркнуть, что у 2 пациентов в течение всего периода наблюдения показатели СУ-ЭКГ и ВРС не претерпели изменений, через 10-11 мес. отмечен рецидив Ст, ухудшение клинического состояния сопровождалось увеличением ТО и QTd. По данным Допплер-ЭхоКГ исследования трансмитрального диастолического потока и потока в легочных венах указывали на наличие у данных пациентов ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации, спустя год после КШ регистрировали ухудшение диастолической функции: снижение соотношения Е/А на 18,3 %, увеличение Е/Еа на 15,7 % при снижении скорости D кровотока в легочных венах на 19,3 %.

Заключение

После КШ комплексное изучение показателей ТРС и ВРС, анализ ППС и реполяризации желудочков позволяет оценить эффективность оперативного вмешательства. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии ревазуляризации за счет восстановления сократительной способности гибернированного и станированного миокарда на динамику показателей электрической нестабильности миокарда и диастолической функции ЛЖ. У больных ИБС морфофункциональные изменения миокарда определяют выраженность изменений показателей, характеризующих электрическую гетерогенность миокарда, которые могут быть использованы как дополнительные неинвазивные маркеры для оценки состояния коронарного русла до и после РМ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваск тер профил 2007; 6: 7-14.
2. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 9: 5-9.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. "Спящий миокард" и "оглушенный миокард" как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 2: 98-101.
4. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1: 37-40.
5. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Самородская И.В. Сердечно-сосудистая хирургия в России: методы оценки результатов и перспектив развития. Груд серд-сосуд хир 2002; 3: 4-11.
6. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Туреев С.И. и др. Восстановление функции жизнеспособного миокарда в течение первого года после его ревазуляризации у больных с ишемической кардиопатией. Кардиология 1999; 39 (2): 21-6.
7. Simson MB. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. Circulation 1992; 85: 145-51.
8. Bigger J, Fleiss JL, Steiman RC. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two week after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 891-8.
9. Никитин Н.П., Алявин А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. Кардиология 1999; 1: 54-8.
10. Gibbons KCA, Tybsetg JV, Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation. Circulation 1995; 92: 3539-48.
11. Иванов Г.Г., Грачев С.В., Сыркин А.Л. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада X 2003; 304 с.
12. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Серд недостат 2010; 1 (57): 3-62.
13. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Секерко С.И. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца (патофизиологические, клинические и инструментальные аспекты, оптимизация терапии). Пенза 2009; 142 с.
14. Rahimtoola S. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989; 117: 211-21.
15. Rozanski A, Berman DS, Gray R, et al. Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible asynergy. Circulation 1981; 64: 936-44.

Поступила 20/05-2011

Толщина комплекса интима-медиа и эластичность магистральных артерий у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Н.А. Кошелева^{1*}, А.П. Ребров¹, О.В. Карпова², Т.В. Мартынова²

¹ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России»; ²ГУЗ «Областная клиническая больница». Саратов, Россия

Intima-media thickness and large artery elasticity in patients with ischemic chronic heart failure

N.A. Kosheleva^{1*}, A.P. Rebrov¹, O.V. Karpova², T.V. Martynova²

¹V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; ²Saratov Region Clinical Hospital. Saratov, Russia

Цель. Оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА), показателей эластичности магистральных сосудов и их влияния на прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 207 пациентов (средний возраст 55,1±6,4 лет), перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), имеющие симптомы ХСН, и 40 практически здоровых лиц группы контроля. Определение ТКИМ СА выполняли на аппарате Acuson 128 XP/10. Исследование жесткости магистральных артерий проводилось на артериографе TensioClinic (TensioMed, Венгрия).

Результаты. У больных с ХСН увеличена ТКИМ СА и повышена жесткость магистральных артерий, выявлена взаимосвязь между скоростью пульсовой волны в аорте (СПВА) и ТКИМ СА. Установлено, что при СПВА > 12 м/с вероятность декомпенсации ХСН ($p=0,001$), развития повторного ИМ ($p=0,01$), летального исхода ($p=0,001$) и общего числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ($p=0,01$), значительно больше, чем у пациентов с СПВА ≤ 12 м/с. При многофакторном анализе определено, что у больных с ХСН при СПВА > 12 м/с риск развития ССО в течение года в 2,02 раза выше, по сравнению с пациентами с СПВА ≤ 12 м/с (ОР 2,02, 95 % ДИ 1,01 — 4,03).

Заключение. ТКИМ СА ассоциирована со СПВА, а СПВА является независимым фактором риска ССО у больных с ХСН ишемического генеза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, толщина интима-медиа сонных артерий, эластичность магистральных артерий, прогноз.

Aim. To assess intima-media thickness (IMT) of carotid arteries (CA), large artery elasticity, and their effects on clinical prognosis in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 207 patients (mean age 55,1±6,4 years) after myocardial infarction (MI), with CHF symptoms, and 40 healthy controls. The assessment of CA IMT was performed with Acuson 128 XP/10 device; large artery elasticity and stiffness was assessed with arteriograph TensioClinic (TensioMed, Hungary).

Results. In CHF patients, increased CA IMT, increased large artery stiffness, and an association between aortic pulse wave velocity (APWV) and CA IMT were observed. APWV values >12 m/s were associated with a significantly higher risk of CHF decompensation ($p=0,001$), repeat MI ($p=0,01$), death ($p=0,001$), and all major cardiovascular events (CVE) ($p=0,01$), compared to APWV ≤12 m/s. Multivariate analysis results demonstrated that in CHF patients with APWV >12 m/s, one-year risk of CVE was 2,02 times higher than in patients with APWV ≤12 m/s (hazard ratio 2,02; 95 % CI 1,01-4,03).

Conclusion. CA IMT was associated with APWV, while the latter was an independent risk factor of CVE in patients with ischemic CHF.

Key words: Chronic heart failure, carotid artery intima-media thickness, large artery elasticity, prognosis.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: kosheleva2009@yandex.ru
Тел.: 8(845)2-51-49-60

[*Кошелева Н.А. (*контактное лицо) — ассистент кафедры госпитальной терапии, ¹Ребров А.П. — заведующий кафедрой, ²Карпова О.В. — врач отделения функциональной диагностики, ³Мартынова Т.В. — врач отделения функциональной диагностики].

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) одна из основных задач современной кардиологии [1]. В качестве инструмента для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или ССО широко используют различные шкалы: SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control), Фремингемская шкала и др. [2]. Однако практически все они предназначены для общей популяции и не могут быть использованы для пациентов с ХСН. С 2006 г для определения выживаемости больных с ХСН используется Сиэтлская модель СН, определяющая вероятность летального исхода в течение 5 лет [3]. Поиск алгоритмов, учитывающих возможность развития повторных коронарных событий, декомпенсации ХСН, смертности продолжается, поскольку вероятность определения ССО у пациентов с ХСН может способствовать формированию эффективной стратегии ведения этой группы (гр.) больных [4].

В консенсусном документе Европейской рабочей группы по неинвазивному изучению крупных артерий [5] отмечено, что накоплено достаточно данных, подтверждающих высокую прогностическую ценность жесткости артерий в отношении пациентов с риском развития ССО при отсутствии клинических проявлений окклюзирующего атеросклероза. Однако остается не вполне определенным значение ригидности магистральных сосудов при имеющемся заболевании артерий [6,7]. Атеросклеротическое поражение артерий — фактор риска (ФР) коронарных и цереброваскулярных осложнений. Одним из неинвазивных, доступных методов определения атеросклеротического поражения сосудов является измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) [8].

В связи с этим целью настоящей работы стала оценка ТКИМ СА, показателей эластичности магистральных сосудов и их влияния на прогноз у больных с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 207 пациентов (основная группа — ОГ), госпитализированных в кардиологическое отделение Саратовской областной клинической больницы, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) на ЭКГ и имеющих симптомы ХСН. Среди пациентов было 178 (86 %) мужчин и 29 (14 %) женщин в возрасте 46–67 лет (средний возраст — $55,1 \pm 6,4$). Больше половины (60 %) больных курили. Среди обследованных 31 (15 %) больной имел I функциональный класс (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) ХСН, 41 (20 %) — II ФК, 73 (35 %) — III ФК, 62 (30 %) — IV ФК ХСН. Длительность проявлений ХСН ~ 3 года ($2,8 \pm 1,8$). Стабильную стенокардию (СС) регистрировали у 166 (80 %) пациентов. Среди обследуемых со СС у 141 (85 %) пациента был III ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов СС. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 180 (87 %) пациентов, ее длительность — $10,4 \pm 6,1$ лет. У 25 (12 %) больных диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД-2). Индекс массы тела (ИМТ) $29,2 \pm 6,7$ кг/м².

За время наблюдения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (антагонисты рецепторов к ангиотензину II — АРА II) получали 81 % больных, β -адреноблокаторы (β -АБ) — 85 %, спиронолактон — 70 %, диуретики (Д) — 18 %, статины — 60 %. Кроме того, в исследование включены 40 практически здоровых лиц (группа контроля — ГК). Лица ГК были сопоставимы с пациентами ОГ по возрасту (средний возраст $49,4 \pm 5,2$), по полу (86 % мужчин), по ИМТ, не курящие, без АГ и отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза.

Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ в течение последних 3 мес., выраженной печеночной и почечной недостаточностью.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение ИМТ, исследование холестерина (ХС), проба с дистанционной ходьбой в течение 6 мин (т6мх) [9]. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на комплексе Acuson 128 XP/10. Высококочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) определяли с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия). Уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) — N-terminal pro-brain natriuretic peptide brain natriuretic peptide, определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия). Исследование ТКИМ СА выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson 128 XP/10. Измерение ТКИМ общей СА (ОСА) осуществлялось в трех точках с двух сторон. Одна точка располагалась в ОСА на расстоянии 10 мм до луковички, вторая — на уровне бифуркации на 5–10 мм краниальнее ее начала, третья — 10 мм после разветвления, в области внутренней СА (ВСА). ТКИМ < 1 мм считалась нормальной, при ТКИМ 1,0–1,3 мм отмечали увеличение толщины стенки ОСА, ТКИМ > 1,3 мм расценивалась как признак наличия атеросклеротической бляшки (АБ) [10,11]. Исследование показателей эластичности магистральных артерий проводилось с использованием артериографа TensioClinic (TensioMed, Венгрия) [12].

В течение 12 мес. наблюдения у пациентов регистрировали: ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, НС, повторный ИМ, смерть, общее число ССО.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Учитывая нормальное распределение имеющихся данных, использовался t-тест для сравнения средних величин, значения представлены в виде $M \pm SD$. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Для выявления ФР были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (Каплана-Мейра) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank. Для определения предикторов неблагоприятного исхода использовалась логистическая регрессия с расчетом относительного риска (ОР), 95 % границы доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности диагностического теста использован ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования ТКИМ у пациентов с ХСН и у лиц ГК представлены в таблице 1. Установлено, что ТКИМ СА у больных ХСН ишемического генеза значимо выше этого показателя у лиц ГК. Наибольшая ТКИМ в зоне бифуркации СА — размеры ТКИМ соответствуют критериям

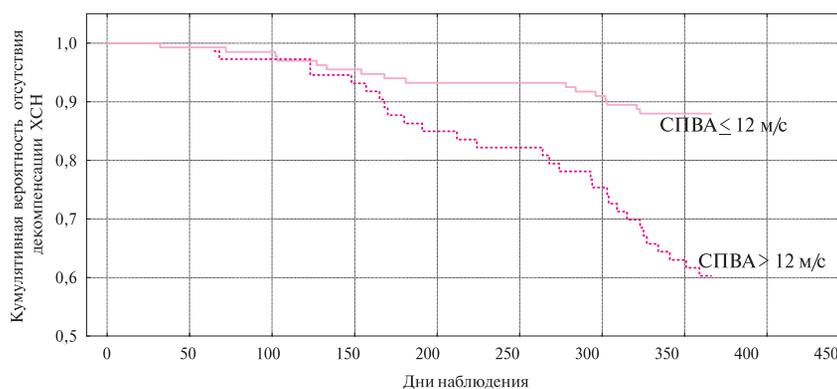


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия декомпенсации ХСН в течение года в зависимости от уровня СПВА (Log-rank, $p=0,001$).

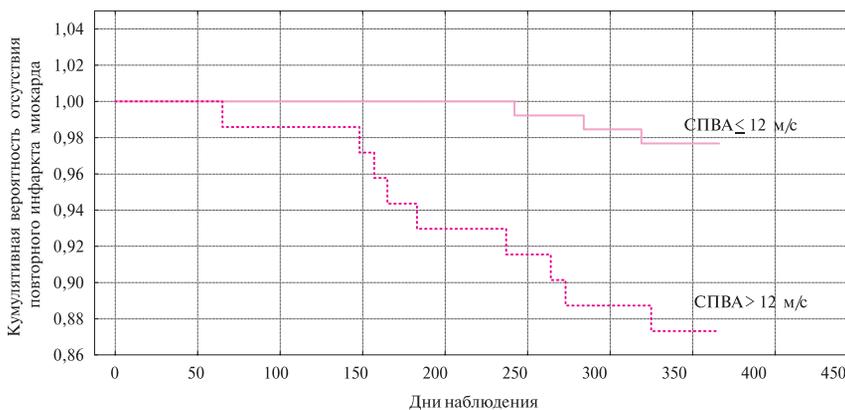


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия повторного ИМ в течение года в зависимости от уровня СПВА (Log-rank, $p=0,01$).

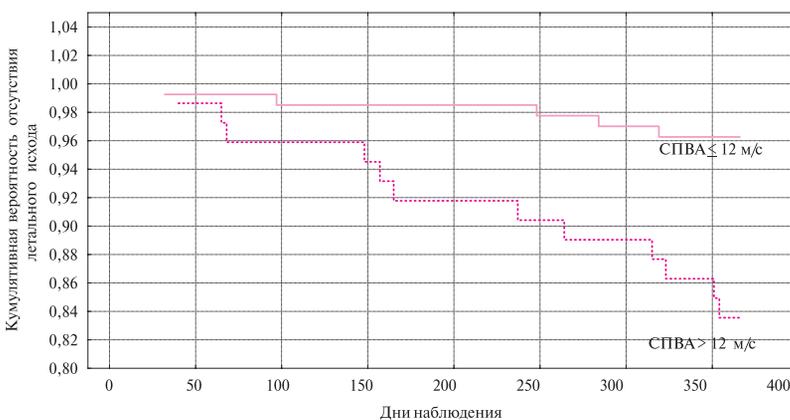


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия летального исхода в течение года в зависимости от уровня СПВА (Log-rank, $p=0,001$).

АБ. Выявлено, что ТКИМ < 1 мм регистрировалась у 50 % больных, утолщение ТКИМ (1,0-1,3 мм) определено у 30 % пациентов, ТКИМ $> 1,3$ мм, т. е. АБ установлены у 20 % обследуемых. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей ТКИМ СА с классическими ФР ССО. Выявлена умеренная значимая положительная связь с мужским полом ($\rho=0,30$; $p=0,003$) и возрастом ($\rho=0,30$; $p=0,002$).

Таким образом, у 50 % больных ХСН ишемического генеза имеется утолщение стенки СА, у 20 % регистрируются АБ. Наиболее выражены атеросклеротические процессы в зоне бифуркации ОСА.

Мужской пол и возраст ассоциированы с увеличением ТКИМ СА.

Изучена жесткость (регидность) артерий у больных ОГ и у лиц ГК (таблица 2). В ОГ выявлено значимое повышение уровней брахиального и аортального индексов аугментации (ИА), скорости пульсовой волны в аорте (СПВА), площади систолического компонента (ПСК) ПВ и снижение площади диастолического компонента (ПДК) ПВ по сравнению с аналогичными показателями лиц ГК. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей показателей жесткости с исследуемыми клиническими параметрами. Выявлена умеренная значимая взаимосвязь

Таблица 1

ТКИМ СА у больных с ХСН и лиц ГК, М ± SD

Показатель	ОГ (n=207)	ГК (n=40)
Слева		
Диаметр ОСА, мм	7,54 ± 1,04	7,20 ± 1,31
Скорость кровотока в ОСА, см/с	0,63 ± 0,25	0,65 ± 0,06
ТКИМ ОСА, мм	0,84 ± 0,37*	0,38 ± 0,10
ТКИМ в зоне бифуркации СА, мм	1,36 ± 0,90*	0,41 ± 0,12
ТИМ ВСА, мм	0,89 ± 0,43*	0,38 ± 0,10
Средняя ТКИМ СА, мм	1,00 ± 0,54*	0,39 ± 0,10
Справа		
Диаметр ОСА, мм	7,58 ± 1,01	7,20 ± 1,21
Скорость кровотока в ОСА, см/с	0,55 ± 0,14	0,65 ± 0,08
ТКИМ ОСА, мм	0,78 ± 0,33*	0,41 ± 0,10
ТКИМ в зоне бифуркации, мм	1,42 ± 0,88*	0,44 ± 0,16
ТКИМ ВСА, мм	0,82 ± 0,44*	0,40 ± 0,11
Средняя ТКИМ СА, мм	1,01 ± 0,50*	0,40 ± 0,12

Примечание: * — различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели жесткости артерий у больных с ХСН и лиц ГК, М ± SD

Показатель	ОГ (n=207)	ГК (n=40)	p
САД, мм рт. ст.	125,8 ± 21,1	123,4 ± 7,7	0,67
ДАД, мм рт. ст.	76,3 ± 15,5	72,2 ± 8,4	0,35
ЧСС, уд/мин.	65,1 ± 10,8	68,9 ± 7,5	0,19
СПВА, м/с	11,0 ± 3,2	8,7 ± 1,9	0,01
САД в аорте, мм рт. ст.	121,5 ± 21,2	116,8 ± 10,2	0,57
ИА брахиальный, %	-4,5 ± 27,1	-27,7 ± 20,4	0,002
ИА аортальный, %	29,6 ± 11,9	20,8 ± 8,6	0,008
Время изгнания крови из ЛЖ, ED, с	294,1 ± 27,8	302,8 ± 25,0	0,26
Время возврата пульсовой волны, RT, с	109,1 ± 39,9	126,3 ± 32,1	0,12
ПСК, %	52,5 ± 6,8	48,6 ± 6,5	0,03
ПДК, %	47,5 ± 6,8	51,5 ± 6,1	0,02

Таблица 3

Независимые предикторы ССО у больных с ХСН

Переменная	Оценка параметра	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Уровень значи-мости	ОР	95 % ДИ ОР
Константа	1,13	1,94				-
ИМТ, кг/м ²	-0,082	0,033	7,600	0,01	0,92	0,86 — 0,97
ЧСС, мин	-0,031	0,021	3,741	0,05	0,96	0,93 — 1,00
ХС, ммоль/л	0,211	0,121	3,554	0,05	1,23	0,96 — 1,58
ФВ ЛЖ, %	0,071	0,020	11,904	0,001	1,07	1,03 — 1,12
СПВА, м/с	0,701	0,350	3,984	0,05	2,02	1,01 — 4,03

между СПВА и возрастом ($r=0,30$, $p=0,002$), наличием СД ($r=0,30$, $p=0,036$), АГ ($r=0,30$, $p=0,009$), уровнями систолического АД (САД) ($r=0,30$, $p=0,001$) и диастолического АД (ДАД) ($r=0,30$, $p=0,036$), параметрами ЭхоКГ — толщиной межжелудочковой перегородки левого желудочка (МЖП ЛЖ) ($r=0,35$, $p=0,001$), толщиной задней стенки (ЗС) ЛЖ ($r=0,30$, $p=0,01$), индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ ($r=0,30$, $p=0,04$), колленно-систолическим размером левого предсердия (КСР ЛП) ($r=0,30$, $p=0,03$), СДЛА ($r=0,30$, $p=0,01$), толщиной ПС ПЖ ($r=0,36$,

$p=0,001$), уровнем NT-proBNP ($r=0,30$, $p=0,02$), ФК ХСН ($r=0,33$, $p=0,05$), а также ТКИМ СА ($r=0,35$, $p=0,001$).

Учитывая данные литературы, что СПВА > 12 м/с является независимым ФР ССО, были выделены 2 гр. пациентов с различной эластичностью сосудистой стенки: I гр. ($n=134$) — с нормальной жесткостью (СПВА ≤ 12 м/с), II гр. ($n=73$) — с повышенной ригидностью (СПВА > 12 м/с).

В течение года наблюдения у пациентов зарегистрировано 68 случаев ССО, в 45 случаях было ухудше-

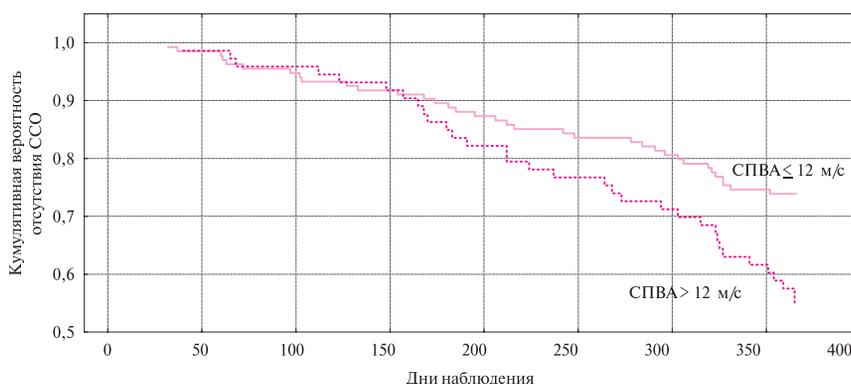


Рис. 4 Кривые Каплана-Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия ССО в течение года в зависимости от уровня СПВА (Log-rank, $p=0,01$).

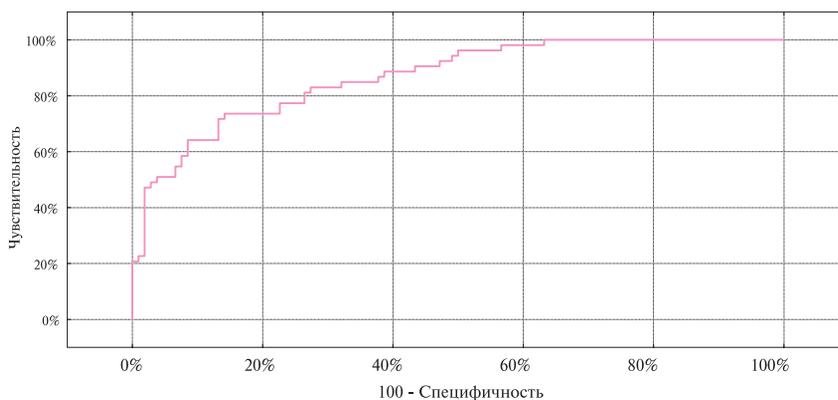


Рис. 5 График ROC-кривой прогностической ценности модели, включающей СПВА, – развитие ССО у больных с ХСН в течение года.

ние ХСН, у 18 пациентов — НС, у 11 — повторный ИМ, 17 больных умерли.

Установлено, что в I гр. в течение года декомпенсация ХСН развилась у 16 (12 %) пациентов, а во II гр. — у 29 (40 %) больных. Определено, что вероятность развития декомпенсации ХСН в течение года у больных со СПВА > 12 м/с значимо ($p=0,001$) выше, чем у пациентов со СПВА ≤ 12 м/с (рисунок 1).

В I гр. больных в течение года повторный ИМ развился у 3 (2,2 %) пациентов, а во II гр. — у 9 (12,3 %). Вероятность развития повторного ИМ в течение года у больных с ХСН при СПВА > 12 м/с существенно ($p=0,01$) выше, чем у больных со СПВА ≤ 12 м/с (рисунок 2).

Определено, что в I гр. в течение года летальный исход наступил у 5 (3,7 %) пациентов, во II гр. — у 12 (16 %). Вероятность развития летального исхода у больных ХСН в течение года при СПВА > 12 м/с значимо ($p=0,001$) выше, чем у больных ХСН при СПВА ≤ 12 м/с (рисунок 3).

Таким образом, общее число ССО в течение года развилось в I гр. у 35 (26 %), во II гр. — у 33 (45 %) больных. Вероятность развития ССО в течение года при наличии СПВА > 12 м/с значимо ($p=0,01$) выше, чем при СПВА ≤ 12 м/с (рисунок 4).

При включении клинических ФР, ТКИМ СА, СПВА в пошаговый многофакторный анализ независимыми предикторами ССО в течение года у больных с ХСН явились ИМТ, ЧСС, ХС, фракция выброса

(ФВ) ЛЖ и СПВА > 12 м/с (таблица 3). Установлено, что у больных с СПВА > 12 м/с риск развития ССО в 2,02 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими СПВА ≤ 12 м/с (ОР 2,02, 95 % ДИ 1,01 — 4,03). Наибольшая площадь под операторской кривой (ROC) равна 0,868. Чувствительность модели составляет 85 %, специфичность 70 % (рисунок 5).

Обсуждение

ТКИМ СА служит маркером кардиальных и цереброваскулярных осложнений [13]. В настоящем исследовании у половины больных с ХСН ишемического генеза имеется увеличение ТКИМ СА, у каждого пятого определяются АБ. О наличии связи между атеросклерозом и ригидностью артерий не существует единого мнения. В ряде работ не было обнаружено взаимосвязей между ригидностью сосудов и наличием в них АБ [14]. Напротив, в Роттердамском исследовании с участием > 3 тыс. пациентов, показана высокая достоверная связь между жесткостью аорты, крупных артерий и развитием в них атероматоза [15]. В представленном исследовании установлена умеренная положительная значимая взаимосвязь между ТКИМ СА и СПВА. В литературе рассматриваются различные механизмы взаимосвязи жесткости артерий и атеросклероза. Одни исследователи считают, что повышение эластичности стенок артерий — только маркер атеросклеротического поражения [16]. При этом экспериментальные данные свидетельствуют, что про-

грессирование атеросклероза может способствовать нарушению структурно-функциональных свойств магистральных артерий [17]. Существует гипотеза о наличии обратного влияния. В настоящее время считается доказанным, что склонность к повышению жесткости крупных артерий наследуется, и определенное число генов, отвечающих за структуру артериальной стенки, ассоциировано с ригидностью артерий [18]. Следовательно, могут существовать пациенты с изначально повышенной жесткостью магистральных артерий, которая путем создания неблагоприятного гемодинамического профиля приводит к формированию АБ.

Работы, в которых изучались возможные взаимосвязи эластичности артерий и прогноза развития ССО у больных с проявлениями атеросклероза, выполнялись и ранее. В исследовании SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) показано, что только у пациентов с клинически выраженным поражением артерий, исходно имеющих низкий уровень АД, сохраняется влияние ригидности СА на прогноз. В то время как у пациентов с повышенным уровнем АД, после поправки на традиционные ФР, достоверной связи между эластическими свойствами артерий и риском ССО

не обнаружено [19]. В других исследованиях СПВА была строго ассоциирована с развитием ССО [20–22]. Сравнивая кривые развития неблагоприятного исхода методом Каплана–Мейера, показано, что при СПВА > 12 м/с вероятность декомпенсации ХСН ($p=0,001$), развития повторного ИМ ($p=0,01$), летального исхода ($p=0,001$) и общего числа ССО ($p=0,01$) значительно больше, чем у пациентов со СПВА ≤ 12 м/с.

Независимыми предикторами ССО в течение года у больных с ХСН ишемического генеза явились ИМТ, ЧСС, холестерин, ФВ ЛЖ и СПВА > 12 м/с (таблица 3). У больных с ХСН при СПВА > 12 м/с, ОР развития ССО в течение года в 2 раза выше, чем у пациентов со СПВА ≤ 12 м/с (ОР = 2,02, 95 % ДИ 1,01 – 4,03).

Заключение

Полученные данные согласуются с имеющимися представлениями о том, что увеличение ТКИМ СА, нарушение эластичности артериальной стенки представляют собой звенья цепи, “замкнутого круга” патогенеза ХСН. Результаты работы свидетельствуют о самостоятельном прогностическом значении СПВА у больных с ХСН ишемического генеза.

Литература

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и т.д. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Ж серд недост 2009; 2: 64–106.
2. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. Am Heart J 1988;11(4): 869–87.
3. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006; 13(11): 1424–33.
4. Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности. Ж серд недост 2009; 6(56): 322–34.
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document of arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27(21): 2588–605.
6. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999; 340: 14–22.
7. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262–9.
8. Crouse JR. Imaging atherosclerosis: state of the art. J Lipid Res 2006; 47: 1677–99.
9. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985; 132(8): 919–23.
10. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hypertension 1998; 32: 25–32.
11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432–7.
12. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Анализ пульсовой волны: новая жизнь старого метода. Сердце 2008; 6(3): 133–7.
13. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hypertension 1998; 32: 25–32.
14. Rillely WA, Evans GM, Sharrett AR, et al. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study Atherosclerosis Risk in Communities. Ultrasound Med Biol 1997; 23(2): 157–64.
15. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke 2001; 32(2): 454–60.
16. Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease. Bull World Health Organ 1976; 53: 585–96.
17. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. Circulation 2005; 112: 194–9.
18. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. BMC Med Genet 2007; 8: 3.
19. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, et al. SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. Eur Heart J 2005; 26(12): 1213–20.
20. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006; 113: 657–63.
21. Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. Сердце 2009; 12: 11–7.
22. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial — ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. Circ J 2005; 69: 815–22.

Поступила: 03/04–20112

Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией по данным суточной variability ритма сердца

Д.В. Дедов^{1,2*}, А.П. Иванов^{1, 2}, И.А. Эльгардт¹

¹ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер»; ²Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Recurrent atrial fibrillation predictors in patients with arterial hypertension: circadian heart rate variability analysis

D.V. Dedov^{1,2*}, A.P. Ivanov^{1, 2}, I.A. Elgardt¹

¹Regional Clinical Cardiology Dispanser; ²Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Определить предикторы рецидива фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертонией (АГ) по данным суточной variability сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы. В исследовании участвовали 62 больных с рецидивирующей ФП. У 44 из них была диагностирована АГ — основная группа (ОГ). В группу контроля (ГК) включили 18 пациентов без АГ. Использовали клинико-anamnestическое обследование, холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом суточной ВСР, эхокардиографию.

Результаты. Предикторами возможного рецидива ФП у больных АГ при анализе суточной ВСР могут быть уменьшение вариационного размаха кардиоинтервалов до 805,1 мс и среднеквадратичного отклонения < 116,2 мс у пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличение PNN50 > 7,5 % и RMMSD > 24,7 мс у больных с эксцентрической ГЛЖ и дилатацией ЛЖ.

Заключение. У пациентов с АГ и концентрической ГЛЖ рецидивы ФП ассоциируются с усилением симпатической стимуляции. При прогрессировании ремоделирования миокарда наблюдаются корреляции рецидивов ФП с усилением активности парасимпатической нервной системы.

Ключевые слова: предикторы, фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, variability ритма сердца.

Aim. To identify the predictors of recurrent atrial fibrillation (AF) in patients with arterial fibrillation (AF), based on the analysis of circadian heart rate variability (HRV).

Material and methods. The study included 62 patients with recurrent AF: 44 with AH (main group, MG) and 18 without AH (control group, CG). All participants underwent clinical examination, anamnestic assessment, Holter electrocardiography (ECG) with circadian HRV analysis, and echocardiography.

Results. Based on the circadian HRV data, the predictors of recurrent AF in AH patients could include reduced range of cardiac intervals (up to 805,1 ms) and reduced standard deviation (<116,2 ms) among individuals with concentric left ventricular hypertrophy (LVH), as well as increased PNN50 >7,5 % and increased RMMSD >24,7 ms among individuals with eccentric LVH and LV dilatation.

Conclusion. In AH patients with concentric LVH, recurrent AF is associated with increased sympathetic stimulation. As myocardial remodelling progresses, recurrent AF is linked to increased parasympathetic activation.

Key words: Predictors, atrial fibrillation, arterial hypertension, heart rate variability.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: dedov_d@inbox.ru
Тел.: 8-(4822)-50-58-74

[¹Дедов Д.В. (*контактное лицо) — ¹врач-кардиолог, ²докторант кафедры внутренних болезней, ^{1,2}Иванов А.П. — ¹научный руководитель диспансера, ²доцент кафедры внутренних болезней, ¹Эльгардт И.А. — ¹главный врач диспансера].

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП) в России и за рубежом растет [1]. Проблема АГ находится в центре внимания современной кардиологии в связи с ранней инвалидизацией пациентов, повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и преждевременной смертностью в сравнении с лицами из общей популяции.

Одним из основных патогенетических механизмов, ответственных за поддержание высокого артериального давления (АД) у данной категории пациентов является чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы (СНС) [9]. Отмечается, что АГ сопряжена с различной степенью выраженности дисбаланса между СНС и парасимпатической нервной системой (ПСНС) [11].

Известно, что вегетативные влияния на сердце играют большую роль в пусковом механизме развития ФП. Большой интерес представляют попытки уточнения патогенетических механизмов развития пароксизмов аритмии с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [3,7]. Однако, исследования динамики показателей ВСР у больных АГ с ФП немногочисленны. Несмотря на изученность нарушений тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) у больных с рецидивирующей ФП, вопрос предикторов рецидива ФП у больных АГ требует уточнения.

Целью исследования было определение предикторов рецидива ФП у больных АГ по данным суточной ВСР.

Материал и методы

Обследованы 62 больных с рецидивирующей ФП. У 44 из них была диагностирована АГ — основная группа (ОГ), средний возраст $58,4 \pm 8,6$ лет. В группу контроля (ГК) включили 18 пациентов без АГ, средний возраст $57,2 \pm 7,5$ лет. Диагноз ФП устанавливался при клинико-анамнестическом исследовании, выявлении аритмии на электрокардиограмме (ЭКГ) во время приступа [5,13]. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) ЭКГ на аппарате “Кардиотехника — 06” (ЗАО “ИНКАРТ” г. Санкт-Петербург) с анализом суточной ВСР на фоне синусового ритма [5,14]. АГ диагностировали в соответствии с национальными рекомендациями [4]. Анамнез АГ у больных в ОГ в среднем составил $4,3 \pm 1,8$ лет, а ФП — $3,7 \pm 1,6$ года. Приступы ФП регистрировали не чаще 1-2 раз в мес.

Из исследования исключались лица: с постоянной формой ФП, пороками сердца, с ишемической болезнью сердца (ИБС), тиреотоксикозом, сахарным диабетом (СД), синдромом WPW, церебральными сосудистыми нарушениями, а также пациенты, которым из-за тяжести состояния невозможно было отменить предшествующую терапию. В соответствии с требованиями к анализу ВСР в исследование не включались также пациенты с непрерывно-рецидивирующей предсердной или желудочковой тахикардией, нарушениями атриовентрикулярного проведения или функции синусового узла.

Длительность мониторирования составляла 24 ч. За период “ночи” принималось время ночного сна.

Обследуемые придерживались привычного режима дня, отмечая основные моменты в дневнике наблюдения. Запись и обработка сигнала осуществлялась в соответствии с требованиями к коммерческому оснащению и оборудованию для анализа ВСР [14]. Спектральный анализ полученной последовательности кардиоинтервалов производился методом быстрого преобразования Фурье с применением предварительного фильтра с частотой среза 2 Гц и прямоугольного “окна”. Из показателей анализа во временной области рассчитывались: VAR (мс) — вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями RR, AVNN (мс) — средняя длительность нормированного интервала RR, SDNN (мс) — среднее квадратичное отклонение интервалов RR, PNN50 — доля смежных RR — интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мсек, RMSSD (мс) — среднее квадратичное отклонение межинтервальных различий, SDNNIDX (мс) — среднее 5-минутных стандартных отклонений по всей записи, SDANN (мс) — среднее квадратичное отклонение, вычисленное на базе интервалов RR, усредненное за каждые 5 мин записи. Спектральный анализ осуществлялся с расчетом спектральной плотности мощности (mc^2) по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF) — 0,0033 — 0,04 Гц, низких частот (LF) — 0,04 — 0,15 Гц, высоких частот (HF) — 0,15 — 0,4 Гц.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате АКУСОН 128 XP (мультичастотные датчики 2,0 — 3,5 МГц) в режиме одномерного и двухмерного сканирования. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) определялась на основании расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). ММЛЖ рассчитывалась по методике Penn [2]. Полученная величина нормировалась по площади поверхности тела (ММЛЖ/ППТ). Критериями ГЛЖ считали ММЛЖ и ИММЛЖ > 259 г и 116 г/м² соответственно для мужчин, 166 г и 102 г/м² — для женщин. Среди больных с нормальной величиной ММЛЖ в соответствии с рекомендациями [2] выделялась нормальная геометрия левого желудочка (НГЛЖ), когда относительная толщина межжелудочковой перегородки ($OT_{мжп} = 2ТМЖП_{д}/КДР$, где КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ) и относительная толщина задней стенки ЛЖ ($OT_{зслж} = 2ТЗСЛЖ_{д}/КДР$) были $< 0,45$. В группе (гр.) больных с признаками ГЛЖ по рекомендации [2] на основании критерия относительной толщины стенок (ОТС) миокарда выделяли концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГЛЖ) и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ЭГЛЖ). ОТС рассчитывали по формуле: $ОТС = [ТМЖП_{д} + ТЗСЛЖ_{д}]/КДР$. Если ОТС была $< 0,45$ — отмечали КГЛЖ. Если $> 0,45$ — регистрировали концентрический тип ГЛЖ. В соответствии с рекомендациями [2] среди больных с ЭГЛЖ были выделены гр. пациентов с дилатацией ЛЖ (ДЛЖ) и без ДЛЖ. Разделение проводилось на основании индекса КДР ЛЖ: индекс КДР ЛЖ = $КДР/S$, где S — площадь поверхности тела. Если эта величина была $> 3,2$ см/м² у женщин и $> 3,1$ см/м² у мужчин, то регистрировалась ДЛЖ. На основании данных ЭхоКГ всех больных разделили на 4 подгруппы: 1 — (n=18), без АГ и с НГЛЖ; 2 — (n=24) с АГ и КГЛЖ; 3 — (n=12) обследованных с АГ и ЭГЛЖ; 4 — (n=8) с АГ и ДЛЖ. Сравнение полученных данных ВСР проводилось между 1 гр. и 2, 3 и 4 гр.

Все полученные в ходе исследования результаты заносились в электронную таблицу Excel 2007 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного

Таблица 1

Временные и спектральные характеристики ВСР у обследованных больных (M ± SD)

Показатели анализа BPC	Подгруппы больных			
	1-я (n=18)	2-я (n=24)	3-я (n=12)	4-я (n=8)
VAR	855,7 ± 179,1	805,1 ± 88,8*	891,6 ± 222,1*	861,4 ± 110,5
AVNN	814,2 ± 118,6	891,5 ± 176,7*	917,4 ± 176,7*	929,8 ± 161,6**
SDNN	121,5 ± 19,5	116,2 ± 23,2	144,3 ± 20,2*	127,6 ± 28,7
PNN50	1,8 ± 0,6	7,6 ± 6,5**	7,5 ± 4,9**	9,2 ± 6,3**
RMSSD	15,5 ± 5,2	38,2 ± 23,5**	24,7 ± 11,7**	31,8 ± 10,4**
SDNNIDX	34,2 ± 13,1	36,1 ± 13,4	52,8 ± 5,6*	45,8 ± 13,8
SDANN	113,7 ± 15,3	98,7 ± 26,8	122,8 ± 15,7**	119,8 ± 26,4
VLF	912,5 ± 501,1	1132,7 ± 538,1*	1885,6 ± 181,6**	1361,8 ± 652,1**
LF	386,2 ± 280,5	446,8 ± 336,4*	633,6 ± 271,3**	466,2 ± 269,6*
HF	58,5 ± 28,4	171,8 ± 91,4**	223,6 ± 271,4**	253,8 ± 183,9**

Примечание: * — достоверность различий между 1 и другими гр. $p < 0,05$. ** — достоверность различий между 1 и другими гр. $p < 0,01$.

приложения. Определялись следующие показатели описательной статистики: среднее (M), минимум, максимум, ошибка средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Анализ полученных данных проводился методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ “Statistica 5.5” с применением U-критерия Манна — Уитни и χ^2 — Пирсона. Для оценки связи между параметрами использовали критерий корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа временных и спектральных характеристик ВСР у обследованных больных представлены в таблице 1.

В настоящее время активно изучается значение показателей ВСР для оценки риска возникновения ФП у больных с различной сердечно-сосудистой патологией [6,8]. Однако результаты проведенных исследований не всегда совпадают [7]. Ряд авторов указывает на неблагоприятное прогностическое значение снижения показателей ВСР. Другие, напротив, указывают на высокий риск развития повторных пароксизмов ФП при повышении показателей ВСР. Эти, на первый взгляд противоположные точки зрения, не исключают друг друга. Известно, что существует клиническая классификация, разделяющая пароксизмы ФП на вагусный, симпатoadреналовый и смешанный типы [9]. Однако вегетативные пароксизмы в чистом виде встречаются крайне редко. Несмотря на это, нарушения тонуса ВНС имеют место в большей или меньшей степени у всех больных с рецидивирующей формой ФП [7].

В настоящем исследовании у лиц во 2 подгруппе по сравнению с пациентами в подгруппе ВСР демонстрировала разнонаправленную динамику — показатели VAR, SDNN, SDANN были снижены, а AVNN, PNN50, RMSSD, SDNNIDX, напротив, повышены. Однако, по мере прогрессирования ремоделирования ЛЖ у больных 3 и 4 подгруппах регистрировали увеличение всех показателей ВСР. По мнению отдельных авторов, увеличение значе-

ний VAR > 0,50 с может указывать на ваготонию. Значительное увеличение этого показателя позволяет судить о наличии нарушений сердечного ритма [12]. В представленном исследовании VAR у пациентов в 1 подгруппе был на 71 %, а во 2, 3 и 4 подгруппах на 61 %, 78 % и 72 %, соответственно, выше значений, характерных для ваготонии. На преобладании тонуса ПНС также указывают и более высокие значения AVNN и RMSSD во 2, 3 и 4 подгруппах по сравнению с 1 (все $p < 0,05$). Это согласуется с литературными данными, в которых в условиях эксперимента показано, что усиление вагусных влияний на сердце приводит к уменьшению продолжительности трансмембранного потенциала действия клеток, укорочению рефрактерного периода миокарда предсердий и удлинению периода его уязвимости для суправентрикулярных экстрасистол. В результате возрастает “готовность” к развитию ФП [10]. По данным отдельных авторов, стимуляция ПНС, маркерами которой при анализе ВСР может быть увеличение значений SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50 свидетельствует о высокой вероятности повторных пароксизмов ФП у лиц с идиопатической формой за 30-40 мин до начала приступа аритмии [7].

Пациенты во 2 подгруппе имели более низкие, а в 3 и 4 более высокие, чем в 1 значения SDNN и SDANN. Во 2, 3 и 4 подгруппах по сравнению с пациентами в 1. показатели PNN50 и RMSSD были в 2-3 раза выше, что согласуется с результатами исследований, приведенных в литературе и рассматривающих увеличение их значений как предиктор возникновения рецидива ФП [7].

По анализу временных характеристик суточной ВСР у больных АГ можно заключить, что только в подгруппе с КГЛЖ показатели VAR, SDNN и SDANN были несколько ниже, чем у пациентов с НГЛЖ, что может свидетельствовать о нарушении симпатико-парасимпатического взаимодействия. Однако, в 3-й и 4-й подгруппах регистрировались

более высокие значения всех показателей, что указывает на активацию ПСНС как одного из звеньев патогенеза возможного рецидива ФП.

У обследованных во 2, 3 и 4 подгруппх по сравнению с пациентами в 1 отмечалось увеличение значений спектра VLF, LF и HF. Зарегистрированные в ходе работы у пациентов с АГ более высокие, чем у больных в 1 подгруппе величины HF могут свидетельствовать об усилении парасимпатических влияний на хронотропную функцию сердца, что по литературным данным является основным фактором риска (ФР) развития аритмии у данной категории пациентов [10]. Синхронное увеличение мощности HF и LF компонентов спектра, выявленное в исследовании может рассматриваться как одновременное усиление симпатических и парасимпатических влияний [3]. Есть мнение, что при одновременном увеличении парасимпатических и симпатических влияний на сердце создаются условия для возникновения аритмий. В частности, известно, что ацетилхолин способен влиять на высвобождение норадреналина и чувствительность к нему.

Показано, что не только ацетилхолин, но и изопроterenол может укорачивать рефрактерность предсердий. При одновременном усилении как парасимпатической, так и симпатической активности синергическое действие ацетилхолина и норадреналина на рефрактерный период в предсердиях создает электрофизиологические предпосылки для образования контура re-entry, дисперсии рефрактерного периода предсердий и возникновения рецидива ФП.

Заключение

Таким образом, предикторами возможного пароксизма ФП по данным временного и спектрального анализов суточной ВСП у больных АГ могут быть уменьшение VAR до 805,1 мс и SDNN < 116,2 мс у пациентов с КГЛЖ, увеличение PNN50 > 7,5 % и RMMSD > 24,7 мс у больных с ЭГЛЖ и ДЛЖ, а также увеличение мощности VLF > 1132,7 мс², LF — 446,8 мс², HF > 171,8 мс² независимо от типа геометрии ЛЖ.

Литература

1. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология. Кардиология 2004; 3: 4-8.
2. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка. Кардиология 2000; 3: 31-9.
3. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная динамика показателей variability ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиология 2005; 3: 24-30.
4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 2. 28с.
5. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца. М.: Медпрактика 2005; 222 с.
6. Рябыкина Г.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Динамика variability ритма сердца при лечении артериальной гипертонии. Кардиология 2008; 7: 18-25.
7. Сетьнь Т.В., Колпаков Е.В., Волов Н.А. Значение variability ритма сердца и результатов чреспищеводной стимуляции предсердий для определения риска возникновения повторных пароксизмов. РКЖ 2007; 6: 31-7.
8. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной variability ритма сердца у пациента. Кардиология 2003; 8: 16-22.
9. Соколов Д.В., Мясоедова С.Е., Воробьева Е.В. и др. Особенности нейровегетативных нарушений у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением и подходы к антигипертензивной коррекции. Кардиология 2005; 5: 43-5.
10. Таджиева Н.И., Мазыгула Е.П., Белов Б.С. и др. Variability ритма сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии. Кардиология 2005; 1: 28-34.
11. Улыбина О.В., Люсов В.А., Волов Н.А. и др. Особенности временных показателей variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью I-II стадии. РКЖ 2008; 2: 14-7.
12. Шпак Л.В. Кардиоинтервалография и ее клиническое значение. Тверь: Изд-во "Фактор" 2002; 232 с.
13. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. JACC 2006; 48: 149-246.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability, standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-65.

Поступила 18/01-2011

Оценка эффективности применения антидепрессанта флуоксетина у женщин в климактерическом периоде при различных формах фибрилляции предсердий

Р.В. Горенков^{1*}, О.Г. Дворина¹, Ю.П. Зинченко²

¹ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия

Effectiveness of treatment Fluoxetine in female patients at menopause with different form of atrial fibrillation

R.V. Gorenkov¹, O.G. Dvorina¹, U.P. Zinchenko²

¹M. F. Vladimirskii Moscow Regional Research Institute, ²M.V. Lomonosov Moscow Government University. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность лечения депрессивных расстройств (ДР) флуоксетином у женщин в климактерическом периоде при различных формах фибрилляции предсердий (ФП) и влияние этого лечения на течение различных форм ФП.

Материал и методы. В I основную группу (гр.) (ОГ) включены 36 пациенток в климактерическом периоде с различными формами ФП и ДР, которым был назначен антидепрессант флуоксетин в течение 6 мес. в дозе 20 мг/сут. однократно; во II гр. сравнения (ГС) вошли 34 пациентки с различными формами ФП и ДР, которые не получали лечение по поводу ДР. В обеих гр. использовалась базисная антиаритмическая терапия (ААТ). Оценка результатов проводилась через 6 мес после назначения флуоксетина и наблюдения в ОГ. Оценивались частота приступов ФП, переход тахикардической формы ФП в нормокардическую форму и степень (ст.) тяжести ДР по опроснику CES-D.

Результаты. Использование флуоксетина в целом уменьшало ст. выраженности ДР на 3,9 балла. Уменьшение ст. ДР на фоне лечения флуоксетином сопровождалось прекращением приступов ФП у 12,0 % пациенток и урежением частоты приступов ФП у 64,0 % пациенток с пароксизмальной и персистирующей формами ФП; переходом тахикардической формы в нормокардическую у 54,5 % пациенток с постоянной формой ФП. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался в гр. с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Наименьший клинический эффект от лечения флуоксетином наблюдался в гр. с постоянной формой ФП, что можно объяснить наличием у пациенток более выраженной ст. сердечной недостаточности и более тяжелым течением заболевания.

Заключение. Антидепрессант флуоксетин снижает тяжесть ДР у женщин в климактерическом периоде с ФП и тяжесть течения различных форм ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, климактерический период, депрессивные расстройства, лечение, флуоксетин.

Purpose. To assess effectiveness of fluoxetine treatment of depressive disorders among female patients at menopause in various AF types and impact of this treatment on AF.

Materials and methods. The first study group includes 36 female patients with various types of AF and depressive disorders, who took anti-depressant fluoxetine for 6 months period with daily dose of 20 mg. The second reference group includes 34 female patients with various types of AF and major depressive disorder who did not go through treatment of depressive disorders. In both groups the baseline antiarrhythmic therapy has been applied. Evaluation was performed in 6 months after start of treatment. The following has been evaluated: frequency of AF attacks, transition of tachycardic AF type to normocardic AF type and degree of depression as per the questionnaire CES-D.

Results. Degree of depression intensity who were treated by fluoxetine overall decreased by 3,9 points. Decrease in the rate of depression disorders was accompanied by stop of AF attacks among 12,0 % of the patients and by lower frequency of AF attacks among 64,0 % of the patients with paroxysmal and persistent AF types; transition of

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: rogorenkov@mail.ru

Тел.: 8-915-450-38-00

[¹Горенков Р.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры "Врач общей практики (семейной медицины) ФУВ, ²Дворина О.Г. — врач-кардиолог КДО, ³Зинченко Ю.П. — декан кафедры психологии].

tachycardic type to normocardic among 54,5 % of patients with permanent AF type. The most evident clinical effect was observed in the group with paroxysmal and persistent AF types. The least clinical effect of fluoxetine treatment is observed in the group with permanent AF type, which possibly can be explained by more evident degree of heart failure and heavier disease progression.

Conclusion. Antidepressant fluoxetine reduces severity of depressive disorders among female patients at menopause with AF, and reduces severity of progression of the various AF types.

Keywords: Atrial fibrillation, depressive disorder, treatment, female patients at menopause, fluoxetine.

Актуальность проблемы

Климактерический период — это переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы жизни к старости. В этот период в репродуктивной системе доминируют возрастные изменения, которые обусловлены постепенным снижением и “выключением” функции яичников. Эстрогенный дефицит запускает многие патогенетические механизмы, которые способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Раннее прекращение менструаций вне зависимости от причины (естественная или хирургическая менопауза), приводит к сосудистой эндотелиальной дисфункции (ЭД) [1,3]; повышению активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2,3], развитию метаболического синдрома (МС) [4], увеличению заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [5-10].

Все перечисленные факторы способствуют поражению миокарда, в т.ч. миокарда предсердий. Поражение миокарда предсердий при различных патологических процессах является пусковым механизмом в развитии ФП [11,12].

Дефицит эстрогенов сопровождается различными нейроэндокринными изменениями в виде дисфункции гипоталамической и лимбической систем, нарушением секреции нейротрансмиттеров. Клинически это проявляется в виде психоэмоциональных нарушений, депрессивных расстройств (ДР) [13]. Безусловно, что перечисленные факторы или способствуют развитию ФП или ухудшают течение заболевания.

Сами пароксизмы ФП являются стрессом, тяжелой психической травмой. ФП ухудшает центральную и периферическую гемодинамику, вызывая изменения в головном мозге, которые, в свою очередь, приводят к патологическим церебральным влияниям на миокард, образуя своего рода “замкнутый круг” [14-18].

Таким образом, сочетание ДР, нейроэндокринных и сердечно-сосудистых расстройств у женщин в климактерическом периоде усложняет лечение. Актуальной задачей по ведению таких пациенток является не только назначение эффективной антиаритмической терапии (ААТ), но и лечение ДР.

Согласно результатам многочисленных исследований установлено, что препаратами выбора в терапии ДР у больных кардиологического профиля являются

антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). По своей эффективности они сравнимы с трициклическими антидепрессантами и, вместе с тем, практически лишены их негативных побочных эффектов (ПЭ), не вызывают выраженного холинолитического, адренолитического, антигистаминного, серотонинергического ПЭ и явлений поведенческой токсичности [19,20].

Препараты СИОЗС наряду с антидепрессивным эффектом, оказывают выраженное противотревожное действие [21-25]. Такими свойствами обладает препарат флуоксетин.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечения антидепрессантом флуоксетином женщин в климактерическом периоде с различными формами ФП.

Материал и методы

В исследование включены 70 пациенток в климактерическом периоде в возрасте 44-69 лет (средний возраст $57,5 \pm 4,2$). Большинство пациенток ($n=61$; 87,1 %) находились в постменопаузальном периоде, остальные 9 (12,9 %) пациенток пребывали в пременопаузальном периоде. Средняя длительность постменопаузального периода составила $13,4 \pm 1,0$ лет.

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе консультативно-диагностического отделения МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

Критерии включения: пациентки в климактерическом периоде с ФП пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами на фоне гипертонической болезни (ГБ) I-III стадии; ИБС: стенокардии напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов; постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), климактерической кардиомиопатии (КМП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Наличие легких и умеренных ДР (по шкале CES-D от 19 до 26 баллов) являлось обязательным критерием включения в исследование.

Критерии исключения из исследования: из исследования исключались пациентки с ревматической болезнью сердца, синдромом слабости синусового узла, врожденными пороками сердца, миокардитическим кардиосклерозом, ХСН IV ФК, заболеваниями щитовидной железы с изменением ее функции (гипотиреоз, гипертиреоз); пациентки с выраженными личностными, вызванными органическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) (тяжелыми эндогенными заболеваниями, умственной отсталостью, психическими и поведенческими нарушениями в резуль-

Таблица 1

Характеристика гр пациенток до исследования.

Параметры	ОГ		ГК	
	Абс.	%	Абс.	%
Количество обследуемых пациентов, n	36	-	34	-
Возраст, лет	57,9±3,5	-	57,1±4,5	-
Количество пациенток в пременопаузе, n	4	(11,1±5,2)	5	(14,7±6,1)
Количество пациенток в постменопаузе, n	32	(88,9±5,2)	29	(85,3±6,1)
Исходный уровень САД, мм рт.ст.	143,4±3,4	-	139,9±3,5	-
Исходный уровень ДАД, мм рт.ст.	87,2±2,8	-	85,3±3,0	-
Длительность менопаузы, лет	14,1±1,4	-	12,9±1,2	-
Длительность ФП, лет	6,9±1,1	-	6,3±1,1	-
Частота назначения в-АБ	6	(16,7±6,2)	5	(14,7±6,1)
Частота назначения дигоксина	8	(22,2±6,9)	7	(20,6±6,9)
Частота назначения амиодарона	7	(19,4±6,6)	8	(24,5±7,3)
Частота назначения сотагексала	3	(8,3±4,6)	2	(5,9±4,0)
Частота назначения пропранолола	1	(7,3±4,3)	0	0
Частота назначения этацизина	2	(16,7±6,2)	2	(5,9±4,0)
Пароксизмальная форма ФП	12	33,3±7,9	11	32,4±8,6
Персистирующая форма ФП	13	36,1±8,0	12	35,3±8,2
Постоянная форма ФП	11	30,6±7,7	11	32,4±8,6
АГ	17	47,2±8,3	12	35,3±8,2
ИБС:	8	22,2±6,9	11	32,4±8,6
Стенокардия напряжения ФК II-III				
Дисгормональная кардиопатия	11	30,6±7,7	11	32,4±8,6
ХСН I ФК	4	11,1±5,2	3	8,8±4,9
ХСН II ФК	18	52,2±8,3	15	44,1±8,5
ХСН III ФК	14	43,5±8,2	16	47,1±8,2
ИМТ	32,6±2,2	-	33,6±2,9	-
Выраженность депрессии по шкале CES-D, баллы	24,8±0,51	-	25,1±0,72	-

тате употребления психоактивных веществ); перенесенными в анамнезе острыми нарушениями мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками; с тяжелыми формами ДР (по шкале CES-D > 26 баллов).

Методы кардиологического обследования

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.

Инструментальное исследование проводили до и после лечения антидепрессантом, и оно включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ. По показаниям проводились чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧП ЭФИ), пробы с физической нагрузкой (ФН) — велоэргометрия (ВЭМ) (тредмил), стресс-ЭхоКГ.

Лабораторные методы исследования проводили до и после лечения антидепрессантами и включали: клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обменов, определение С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, кислотно-щелочного состояния (КЩС), электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов. Все пациентки консультировались гинекологом, отоларингологом, неврологом, эндокринологом.

Методы изучения психического состояния

Психологическое тестирование проводилось до и после лечения в соответствии с критериями МКБ-10 для установления ДР и опроснику CES-D 1997г (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), который был валидизирован в России в 2003г.

Алгоритм исследования

70 женщин с ФП получали базисную терапию, основного заболевания, урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме ФП (β-адреноблокатор — β-АБ); терапию, направленную на профилактику пароксизмов ФП при пароксизмальной и персистирующей формах ФП (амиодарон, этацизин, сотагексал, пропafenон). Пациентки с постоянной и персистирующей формами ФП получали варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО), пациентки с пароксизмальной формой ФП — аспирин (кардио-аспирин, тромбо-асс и др.).

Все пациентки случайным образом были разделены на 2 группы (гр.): I основная гр. (ОГ) (n=36) получали антидепрессант из класса СИОЗС — флуоксетин для лечения ДР и базисную терапию; II контрольная гр. (ГК) женщин (n=34) принимали только базисную терапию и не получали антидепрессанты.

Флуоксетин для лечения ДР назначался в средней терапевтической дозе 20 мг/сут. однократно утром в течение

Динамика показателей в гр. пациенток до и после исследования

Критерии	ОГ		ГК		Достоверность различий		
	1 до лечения	2 после лечения	5 До исследования	6 после исследования	p ₁₋₂	p ₅₋₆	p ₂₋₆
Выраженность депрессии по шкале CES-D, баллы	24,8±0,51	20,9±0,61	25,1±0,72	24,0±1,1	<0,01	Н.д.	<0,01
Прекращение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс.%,*	-	3 (12,0±6,5)	-	0	-	-	-
Урежение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс.%,*	-	16 (64,0±9,6)	-	11 (47,8±10,4)	-	-	Н.д.
Переход ФП тахикардической формы в нормокардическую у больных с постоянной формой ФП, абс.%,**	-	6 (54,5±13,5)	-	5 (45,5±15,2)	-	-	Н.д.
Клиническое улучшение течения пароксизмальной и персистирующей форм ФП (суммарно по обоим формам ФП)	-	19 (76,0±8,5)	-	11 (47,8±10,4)	-	-	<0,01
Клиническое улучшение течения ФП по всем формам в целом	-	25 (69,5±7,6)	-	16 (47,1±8,6)	-	-	<0,05
Без существенных изменений у кол-ва пациентов, абс., %	-	11 (30,5±7,6)	-	18(52,9 ±8,6)	-	-	<0,05

Примечание: *среди больных с пароксизмальной и персистирующей ФП; **среди больных с постоянной ФП.

6 мес. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 мес. Лечение продолжалось при отсутствии ПЭ и при наличии эффективности лечения.

Обследование пациенток с использованием всех вышеперечисленных методов осуществлялось до назначения лекарственных препаратов и после проведенного 6-месячного курса лечения. Критериями эффективности лечения считалось снижение степени (ст.) депрессии по шкале CES-D; уменьшение частоты

приступов при пароксизмальной и персистирующей формах ФП; переход тахикардической формы ФП в нормокардическую за 6-месячный период наблюдения.

При статистическом анализе результатов использовали статистический пакет “Exel 2000” и “Statistica 5,0”. Достоверность различий между выборками оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

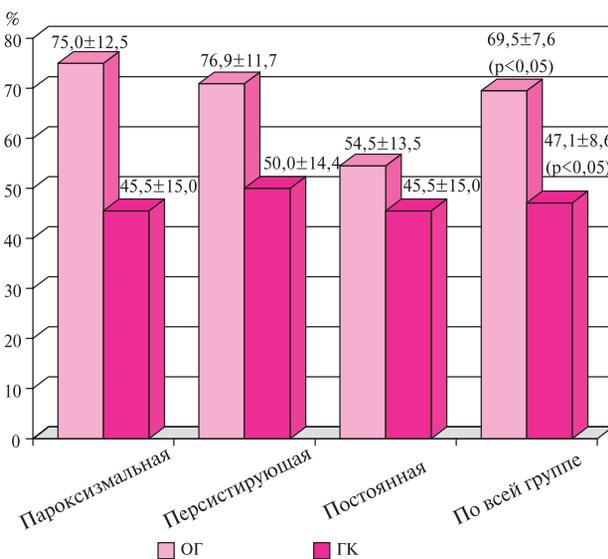


Рис. 1 Клиническое улучшение течения различных форм ФП на фоне лечения флуоксетином (ОГ) и в ГК, в %.

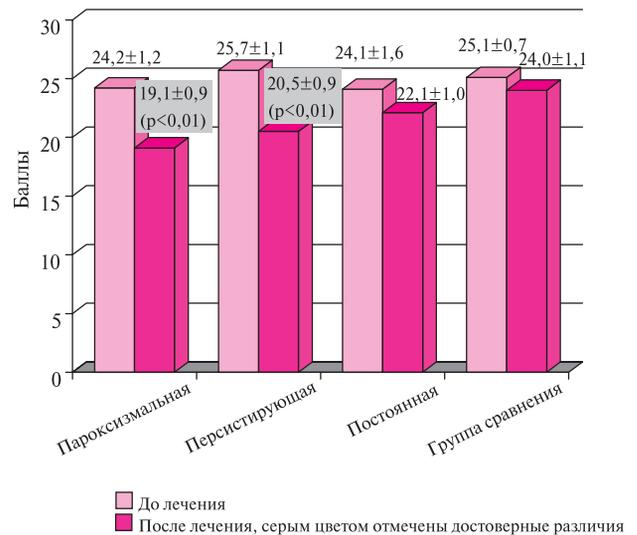


Рис. 2 Динамика выраженности депрессии по шкале CES-D в баллах у больных с различными формами ФП до и после лечения флуоксетином.

Таблица 3

Результаты лечения флуоксетином в зависимости от различных форм ФП

	Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП		Постоянная ФП	
	1	2	3	4	5	6
Показатели (критерии)	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	После лечения
Выраженность депрессии по шкале CES-D, баллы	24,2±1,2	19,1±0,89 [^]	25,7±1,1	20,5±0,92 [^]	24,1±1,6	22,1±0,97
Прекращение приступов, абс., %	-	1 (8,3±8,0)	-	2 (15,4±10,0)	-	-
Урежение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс., %	-	8 (66,6±13,6)	-	8 (61,6±13,5)	-	-
Переход ФП тахикардической формы в нормокадилическую у кол-ва пациентов, абс., %	-	-	-	-	-	6 (54,5±13,5)
Без существенных изменений у кол-ва пациентов, абс., %	-	3(25,0±12,5)	-	3 (23,1±11,7)	-	5 (46,5±13,5)

Примечание: [^] разница результатов до лечения и после лечения достоверны при $p < 0,01$.

Результаты

Распределение пациенток по гр. с учетом возраста, пола, формы ФП (пароксизмальная, персистирующая и постоянная), этиологической причины ФП, наличия ХСН, индекса массы тела (ИМТ) и выраженности депрессии по шкале CES-D представлено в таблице 1.

Наиболее часто выявляемыми критериями ДР по МКБ-10 по основным симптомам были пониженное настроение, снижение физической и умственной активности, утомляемость; из дополнительных симптомов — нарушенный сон, трудность сосредоточиться, расстройство аппетита. Практически у всех женщин с диагностированными ДР отмечались приливы жара и повышенная потливость. Колебания оценки ДР по шкале CES-D составили 17-30 баллов (в среднем $24,9 \pm 0,46$ балла), что соответствует легкой и умеренной ст. депрессии.

Основные заболевания, на фоне которых развилась ФП, были: ГБ у 41,4 %; дисгормональная кардиопатия — у 31,4 %; ИБС — у 27,1 % среди всех обследованных женщин.

При сравнении ОГ и ГК не отмечено достоверных различий по показателям среднего возраста, пола, частоты распространенности различных форм ФП, частоты основных заболеваний, исходного уровня артериального давления (АД), длительности менопаузы и ФП, приема различных классов ААП, ИМТ и ст. выраженности ДР в баллах по шкале CES-D. Таким образом, можно сделать вывод об однородности двух гр. в исследовании.

В таблице 2 представлена динамика показателей до и после исследования в двух гр.

В ОГ после лечения у пациенток отмечено достоверное уменьшение проявлений ДР на 3,9 балла по сравнению с ГК, где существенной динамики не отмечалось. У 30 (83,3 %) женщин на фоне лечения флуоксетином отмечено прекра-

щение или значительное урежение проявлений климактерического синдрома (уменьшение приливов, улучшение сна).

В обеих гр. на фоне базисной ААТ отмечены: урежение пароксизмов ФП при пароксизмальной и персистирующей формах ФП; переход тахиформы ФП в нормоформу при постоянной ФП. Однако в ОГ клинический эффект был более выраженным. Достоверные различия между ОГ и ГК по клиническому эффекту улучшения течения ФП выявлены у пациенток с пароксизмальной и персистирующей ФП (суммарно по обоим формам ФП) при $p < 0,01$ и в целом суммарно по всем формам ФП при $p < 0,05$ (таблица 2 и рисунок 1). В ОГ клиническое улучшение течения ФП наблюдалось у $69,5 \pm 7,6$ %; в ГК — у $47,1 \pm 8,6$ % (разница между показателями достоверна при $p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий между гр. у пациенток с постоянной ФП.

В таблице 3 и на рисунке 2 отражены результаты лечения флуоксетином пациенток в зависимости от различных форм ФП.

У пациенток с пароксизмальной ФП отмечено снижение выраженности ДР на 5,1 балла по сравнению с исходным уровнем (разница между показателями достоверна при $p < 0,01$), урежение приступов ФП у 66,6 %, прекращение приступов у 8,3 % и не отмечено клинического улучшения у 25,0 % пациенток.

При персистирующей ФП отмечено снижение выраженности ДР на 5,2 балла (разница между показателями достоверна при $p < 0,01$), что сопровождалось клиническим улучшением течения ФП в виде прекращения приступов ФП у 15,4 % женщин, урежения приступов ФП у 61,6 % и не отмечено существенных изменений в течении ФП у 23,1 % пациенток.

У пациенток с постоянной ФП отмечалась тенденция к снижению уровня ДР на 1,9 балла (разница

между показателями не достоверна); переход тахиформы ФП в нормоформу наблюдался у 54,5 % и не отмечено существенных изменений в течении ФП у 46,5 % женщин.

Таким образом, при всех формах ФП отмечен положительный клинический эффект на фоне лечения флуоксетином у женщин в климактерическом периоде, но наиболее выраженным он оказался при пароксизмальной и персистирующей формам ФП.

Обсуждение

Эстрогенный дефицит у женщин в климактерическом периоде запускает многие патогенетические механизмы, которые способствуют резкому росту ССЗ [1-10]. АГ, метаболические нарушения, ЭД и атеросклероз коронарных артерий (КА) приводят к поражению миокарда, в т.ч. миокарда предсердий. Кардиальные факторы и особенно поражение миокарда предсердий при различных патологических процессах играют ведущую роль в происхождении ФП [11,12].

Сочетание депрессивных, нейроэндокринных и сердечно-сосудистых расстройств у женщин в климактерическом периоде усложняет лечение. В лечении пациенток с ФП помимо назначения эффективной ААТ важную роль имеет улучшение качества жизни (КЖ). Неудовлетворительное КЖ нередко выходит на первый план при субъективной оценке больными тяжести имеющейся у них аритмии. Актуальной задачей по ведению таких пациенток является не только назначение эффективной ААТ, но и лечение ДР.

Выбор флуоксетина для лечения ДР у пациенток с ФП в климактерическом периоде обусловлен тем, что этот препарат относится к группе СИОЗС, обладающих как антидепрессивным, так и выраженным противотревожным действием, практически не обладает негативными эффектами на сердечно-сосудистую систему [19-25].

На фоне лечения флуоксетином в течение 6 мес. в средней дозе 20 мг/сут. в целом отмечено уменьшение проявлений ДР на 3,9 балла по сравнению с ГК, где существенной динамики не отмечалось. У 83,3 % пациенток на фоне лечения флуоксетином отмечено прекращение или значительное урежение проявлений климактерического синдрома (приливы, нарушение сна). В ОГ клинический эффект в отношении лечения ФП был более выраженным: клиническое улучшение наблюдалось у 69,5±7,6 % пациенток, а в ГК, где больные получали только ААТ, у 47,1±8,6 % (разница между показателями достоверна при $p < 0,05$).

Таким образом, факты, полученные в настоящем исследовании, с одной стороны подтверждают данные литературы о неблагоприятном влиянии ДР на тяжесть проявления ФП, а с другой стороны

— указывают на то, что лечение ДР способствует уменьшению тяжести течения ФП.

Для более подробного исследования влияния антидепрессанта флуоксетина на ДР и течение ФП был проведен анализ эффективности лечения в зависимости от ФП.

Наибольшие результаты в отношении лечения ДР и положительного влияния на течение ФП наблюдались у пациенток с пароксизмальной и персистирующей ФП.

У пациенток с постоянной ФП наблюдалась лишь тенденция к снижению выраженности ДР, но данные были недостоверны.

Более значимый клинический эффект флуоксетина у пациенток с пароксизмальной и персистирующей ФП может быть связан с двумя основными причинами. Во-первых, это обусловлено изменением эмоционального статуса пациенток: на фоне терапии флуоксетином у них уменьшался уровень тревожности по поводу ожидания следующего приступа, уменьшались проявления постклимактерического синдрома (чувство жара, улучшался сон). Во-вторых, при постоянной ФП отмечалась более тяжелая ст. ХСН по сравнению с пароксизмальной и персистирующей ФП. ХСН III ст. диагностирована у 16,6±10,7 % пациенток с пароксизмальной ФП; у 30,7±12,7 % больных с персистирующей ФП и значительно больше у больных с постоянной ФП — у 72,7±13,5 % (различия достоверны при $p < 0,01$).

Многочисленными исследованиями доказано, что ХСН является самым значимым фактором риска развития ДР у больных ССЗ и наиболее трудно поддается лечению [26,27].

Выводы

Этиологическими причинами ФП у женщин в климактерическом периоде в данной выборке исследования были: АГ у 41,4 %; дисгормональная кардиопатия — у 31,4 % и ИБС — у 27,1 %.

Использование флуоксетина у пациенток в климактерическом периоде с ФП в целом уменьшает ст. выраженности ДР на 3,9 балла по шкале CES -D.

У больных, где использовался флуоксетин, клинический эффект в отношении лечения ФП был более выраженным: клиническое улучшение наблюдалось у 69,5±7,6 %; в ГК, где больные получали только ААТ — у 47,1±8,6 %.

Наиболее выраженный клинический эффект в отношении уменьшения ст. ДР, уменьшения частоты приступов (или полного прекращения приступов в период наблюдения) наблюдался при пароксизмальной и персистирующей ФП; не обнаружено достоверных различий при постоянной ФП.

Литература

1. Schulman HI, Raji L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26: 170-80.
2. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1 A): 3F-6.
3. Mirza FS, Ong P, Collins P, et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 44-50.
4. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125-32.
5. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
6. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-89.
7. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391-7.
8. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренева С.В. и др. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В.П.Сметник. М.: Литера 2006; 463-75.
9. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *РКЖ* 2008; 4: 61-79.
10. Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии. *РМЖ* 2004; 12 (5): 352-6.
11. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
12. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) Санкт-Петербург 1999; 175 С.
13. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В.П.Сметник. М.: Литер 2006; 50-67.
14. Березин Ф.Б. Психофизиологические соотношения у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. *Тер архив* 1986; 11: 83-5.
15. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психосоматические соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. *Тер архив* 2001; 9: 55-61.
16. Яковенко Т.В., Шубик Ю.В., Костюк Г.П., Крятова Т.В. Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Вестн аритмол* 2006; 44: 26-9.
17. Ломакин В.В., Копылов Ф.Ю., Никитина Ю.М. и др. Психосоматические особенности течения фибрилляции предсердий. *Кардиол и серд.-сосуд хир* 2009; 2(1): 61-6.
18. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий. *Вестн аритм* 2009; 55: 14-8.
19. Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии. *Псих психофармакотер* 2005; 3 (7): 132-7.
20. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочные действия антидепрессантов. *Псих психофармакотер* 2004; 4 (5): 190-3.
21. Жариков М.Н. Новый селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам (ципрамил) в лечении депрессивных расстройств у больных диабетом. *Псих психофармакотер* 2001; 1: 25-8.
22. Иванов С.В. Совместимость психотропных и соматотропных средств. *Sops med* 2002; прилож.: 10-3.
23. Краснов В.Н. Депрессии в общей медицинской практике. *Психиатрия и психофармакотер* 2002; 5: 181-3.
24. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. Депрессии в общей медицине (определение, распространенность, клиника, лечение). *Сердце* 2007; 5(37): 272-6.
25. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *РМЖ* 2007; 15 (9): 760-6.
26. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. М.: Анахарсис 2006; 112 с.
27. Оганов Р.Г. Материалы симпозиума "Депрессии в кардиологии: больше, чем фактор риска". Российский национальный конгресс кардиологов. М 2003; 1-4.

Поступила 21/09-2011

Клинико-функциональные особенности пролапса митрального клапана у подростков

С.М. Кушнир*, Т.Б. Белякова, Л.К. Антонова, А.А. Бекетова

Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Тверь, Россия

Clinical and functional features of mitral valve prolapse in adolescents

S.M. Kushnir*, T.B. Belyakova, L.K. Antonova, A.A. Beketova

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Определить характер гемодинамических изменений и состояние вегетативной регуляции у подростков с пролапсом митрального клапана (ПМК) 1 и 2 степени (ст.).

Материал и методы. Обследованы 112 подростков с ПМК. Проводились клиническое обследование, Допплер-эхокардиография (ДЭхоКГ), кардиоинтервалография.

Результаты. ПМК 1 ст. у 72,7 % пациентов сопровождался преимущественно вегетативной симптоматикой с выраженной симпатической направленностью у 59,5 % подростков. Для 85,4 % обследованных с ПМК 2 ст. были свойственны преимущественно признаки соединительнотканной дисплазии с доминированием вагусных влияний в 47,4 % случаев. Визуализация МК в В-режиме ДЭхоКГ выявила у 49,5 % при ПМК 2 ст. изменение структуры клапана. Результаты клино-ортостатической пробы показали отсутствие адекватной гемодинамической реакции у подростков с ПМК, преимущественно при 2 ст. пролабирования.

Заключение. Клинико-функциональные изменения обусловлены особенностями механизмов патогенетической реализации 1 и 2 ст. ПМК: при ПМК 1 ст. — выраженной симпатикотонией, ведущей к снижению объема полости левого желудочка, и преобладанию хордально-створочного аппарата по отношению к клапанному кольцу; при ПМК 2 ст. — неполноценностью соединительнотканной структуры клапана, как проявление недифференцированного синдрома соединительнотканной дисплазии.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, подростки, гемодинамика, вегетативная регуляция.

Aim. To investigate the features of hemodynamic changes and autonomic regulation in adolescents with Stage I-II mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In total, 112 adolescents with MPV underwent clinical examination, Doppler ultrasound, and cardiointervalography.

Results. Stage I MVP was associated with predominantly autonomic symptoms in 72,7 % of the patients; in 59,5 %, increased sympathetic activation was observed. In Stage II MPV patients, connective tissue dysplasia was registered in 85,4 %, with predominant parasympathetic effects in 47,4 %. Mitral valve visualization (B-mode Doppler ultrasound) demonstrated changes in the valve structure in 49,5 % and 5,4 % of Stage II and I MVP patients, respectively ($p < 0,001$). During clino-orthostatic test, adolescents with MVP had inadequate hemodynamic reaction, especially in Stage II MVP.

Conclusion. Clinical and functional features were explained by the pathogenetic mechanisms of Stage I and II MVP: the former was characterised by increased sympathetic activation, decreased left ventricular volume, and predominance of chordae and leaflets over mitral annulus; the latter was characterised by inadequacy of valve connective tissue, as a manifestation of connective tissue dysplasia syndrome.

Key words: Mitral valve prolapse, adolescents, hemodynamics, autonomic regulation.

Актуальность

Ультразвуковая диагностика в последние десятилетия внесла существенные коррективы в структуру сердечно-сосудистой патологии подросткового возраста, выделив пролапс митрального клапана (ПМК), как одну из наиболее частых патологий и до конца

не изученных приоритетов [1,2]. Известно, что морфофункциональные сдвиги подросткового периода обуславливают особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. такого дискуссионного как ПМК [3,4]. Особенно противоречивы данные, касающиеся диагностического различия ПМК 1 и 2 степени

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: s_kushnir@mail.ru

[Кушнир С.М. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, Белякова Т.Б. — врач-кардиолог Областной детской клинической больницы Тверской области, Антонова Л.К. — профессор кафедры, Бекетова А.А. — ассистент кафедры].

(ст.), что и определило цель настоящего исследования: оценить характер гемодинамических изменений и состояние вегетативной регуляции у подростков с ПМК 1 и 2 ст.

Материал и методы

В работе использовались: физикальное обследование, Допплер-эхокардиография (Д-ЭхоКГ) на аппарате "TECHNOS" в М и В-режимах, в проекциях 4-х камер и по продольной оси левого желудочка (ЛЖ), исследование variability сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии (КИГ) по Р.М. Баевскому.

Всего обследованы 112 подростков в возрасте 10-15 лет: 40 и 42 подростка с ПМК 1 и 2 ст., соответственно, — основная группа (ОГ), 30 детей без ПМК — группа контроля (ГК). Девочки и мальчики были представлены поровну.

Результаты

72,7 % подростков с ПМК 1 ст. предъявляли жалобы вегетативного характера: цефалгию, повышенную потливость, липотимию, низкую переносимость физических нагрузок (ФН), кардиалгию, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца — существенно больше, чем у обследованных с ПМК 2 ст. — 22,4 % ($p < 0,001$).

Обращало внимание наличие > 3 фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии (ДСТ) у 85,4 % подростков со 2 ст. ПМК — существенно больше, чем у их сверстников с ПМК 1 ст. — 38,6 % ($p < 0,001$). При аускультации сердца изолированный систолический щелчок выслушивался у 89,5 % подростков с ПМК 1 ст., а сочетание систолического щелчка и позднесистолического шума у 39,6 % пациентов — существенно больше в сравнении с данными ПМК 2 ст. — 61,2 % и 11,6 %, соответственно (все $p < 0,001$). "Немой" вариант ПМК у обследованных подростков отсутствовал.

При Д-ЭхоКГ достоверные различия были получены при визуализации митрального клапана (МК) в В-режиме. Оказалось, что при ПМК 2 ст. изменение структуры клапана в виде неровности его контуров и утолщения передней створки МК до ≥ 3 имело место в 49,5 % случаев, в то время как при 1 ст. ПМК только в 5,4 % ($p < 0,001$).

Анализируя показатели КИГ, было отмечено, что у подростков с ПМК 1 ст. показатель симпатической активности (АМо, %) был на 37,5 % выше, а у пациентов со 2 ст. на 27,2 % ниже ГК (все $p < 0,001$). При этом показатель вагусной активности (ΔХ, с) у подростков с ПМК 1 ст. оказался на 18,4 % ниже, а при 2 ст. существенно выше и не только к данным ГК,

Литература

1. Аникин В.В., Невзорова И.А. Подходы к лечению проявлений соединительнотканной дисплазии, ассоциированной с пролапсом митрального клапана. Кардиология СНГ 2006; 1: 114-5.
2. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога. Тер архив 2003; 1: 10-5.

но и ПМК 1 ст. на 27,9 % и 58,1 %, соответственно (все $p < 0,01$).

По данным интегрального показателя — индекса напряжения (ИН) эйтонический тип исходного вегетативного тонуса у обследованных с 1 и 2 ст. ПМК встречался достоверно реже, чем в ГК, на 52,5 % и 40,5 %, соответственно ($p < 0,05$); у 59,5 % пациентов с ПМК 1 ст. доминировали симпатические, а у 47,4 % лиц с 2 ст. — вагусные влияния на сердечный ритм. Результаты исследования вегетативного обеспечения деятельности (КОП) наглядно показали отсутствие адекватной гемодинамической реакции у $> 34,8$ % детей с ПМК 1 ст. — меньше, чем при 2 ст. ПМК — 45,4 % ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выявленные различия ПМК 1 и 2 ст. имеют четкий дифференциальный клинико-функциональный характер, определяемый основной направленностью вегетативной регуляции — симпатической и вагусной, соответственно, и концентрацией соединительнотканых признаков. По всей вероятности, у подростков ПМК не является бессимптомным отклонением и ведет к проявлениям субъективного и объективного характера. Вопреки ожидаемому, увеличение ст ПМК не сопровождалось увеличением количества субъективных жалоб, что, по-видимому, обусловлено различием механизмов патогенетической реализации ПМК различной ст.: при ПМК 1 ст., как правило, это симпатическая направленность вегетативной регуляции системной деятельности, ведущая к снижению объема полости ЛЖ, и, следовательно, к преобладанию хордально-створочного аппарата по отношению к кольцу МК. При ПМК 2 ст. — неполноценность соединительнотканых структур МК, как проявление недифференцированного синдрома ДСТ.

Выводы

Результаты выполненного исследования наглядно показали существенное различие в клинике ПМК в зависимости от ст. пролабирования створок. Жалобы пациентов, данные аускультации и вегетативно-регуляторные особенности не только подтверждают ультразвуковое различие ст. ПМК, но и существенно дополняют его, определяя ПМК как клинико-функциональный комплекс, дифференциальный характер которого у подростков с ПМК 1 и 2 ст. будет служить надежным средством в определении тактики диспансерного наблюдения в системе первичного звена здравоохранения.

3. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магомедова Ш.М. Пролапс митрального клапана у детей и подростков. М: Медпрактика-М 2009; 131 с.
4. Клеменов А.К. Ошибки в диагностике и лечении первичного пролапса митрального клапана. Врач 2003; 3: 22-4.

Поступила 09/08-2011

Репаративные эффекты парикальцитола и кальцитриола в лечении кардиоренального синдрома и хронической нефропатии аллографта

А.Н. Харламов^{1*}, А.Н. Перриш¹, Я.Л. Габинский², Х. Ронне³, Е.Ю. Иванова³

¹ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия; ²ГБУЗ СО Уральский институт кардиологии. Екатеринбург, Россия; ³Университет Редбауда, Департамент фармакологии и токсикологии. Наймейхен, Нидерланды

Reparative effects of paricalcitol and calcitriol in patients with cardio-renal syndrome and chronic allograft nephropathy

A.N. Kharlamov^{1*}, A.N. Perrish¹, Ya.L. Gabinsky², Kh. Ronne³, E.Yu. Ivanova³

¹Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia; ²Ural Institute of Cardiology. Yekaterinburg, Russia; ³Radboud University, Pharmacology and Toxicology Department. Nijmegen, the Netherlands.

Цель. Определить место витамина Д в профилактике и лечении кардиоренального синдрома (КРС), хронической нефропатии аллографта (ХНА), репарации тканей почки и сердца.

Материал и методы. В рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование включены 120 пациентов (русской и нидерландской национальности, реципиенты асистолических и трупных доноров, с дефицитом витамина Д. Пациенты разделены на 4 группы (гр.): гр. (n=28) парикальцитола (2-4 мкг/сут.), гр. (n=28) кальцитриола (1-6 мкг/сут. per os), гр. (n=26) диеты (пациенты получали витамин Д с мультивитаминами и из продуктов питания в дозе 1200-1800 МЕ/сут.), гр. (n=27) плацебо (плацебо с контролем диеты).

Результаты. Через 180 сут. степень ХНА составляла 1,24 в гр. парикальцитола и 1,22 в гр. кальцитриола в сравнении с 1,43 и 1,68 в гр. диеты и плацебо, соответственно (p<0,05). Скорость клубочковой фильтрации непосредственно после трансплантации изменилась на 180-й день в гр. парикальцитола, кальцитриола, диеты и плацебо (p<0,05). FACS анализ выявил количественную индукцию SP⁺ эпителиальных клеток почки и кардиомиоцитов на 180-й день (p<0,05). Пациенты с приемом парикальцитола, кальцитриола и в гр. диеты имели значительно повышенные уровни CD133, CD34, CD73, CD105 по сравнению с плацебо (p<0,01), что коррелировало с экспрессией ЯРВД в почке (p<0,05). Циркулирующие СПК продемонстрировали сравнительно высокий уровень экспрессии ЯРВД (p<0,05). ГКПС как одно из наиболее важных осложнений приема витамина Д у больных ХНА выявлено только у 4/28 (14 %) пациентов в гр. кальцитриола (p<0,001). Под влиянием антигипертензивной терапии АД снизилось после трансплантации со 180/101 мм рт.ст. до 143/87, 141/94, 147/102, и 165/101 мм рт.ст. в гр. соответственно (p<0,01). Функциональный класс ХСН (NYHA) снизился (p<0,01). Через 6 мес. после трансплантации средний балл по шкале CCS составлял 533/ 611 / 524 / 990 в гр., соответственно (p<0,05).

Заключение. Витамин Д — эффективное средство профилактики и лечения КРС и ХНА, стимулятор репарации тканей почки и миокарда. Наиболее оптимально для широкой клинической практики — использование аналога активной формы витамина Д парикальцитола в дозе 2-4 мкг, а также специальной диеты с мультивитаминами в дозировке до 1800 МЕ холекальциферола.

Ключевые слова: парикальцитол, кальцитриол, кардиоренальный синдром, трансплантация почки.

Aim. To study the role of vitamin D in the prevention and treatment of cardio-renal syndrome (CRS), chronic allograft nephropathy (CAN), as well as in the renal and cardiac tissue reparation.

Material and methods. This randomized, blind, placebo-controlled study included 120 vitamin D-deficient Russian and Dutch patients — recipients of asystolic and cadaver donor kidneys. All participants were divided into

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: drskharlamov@gmail.com
Тел./ факс: +7(343)2577079

[¹Харламов А.Н. (*контактное лицо) — исследователь, врач-терапевт, ¹Перриш А.Н. — аспирант кафедры внутренних болезней № 3, ²Габинский Я.Л. — заведующий кафедрой внутренних болезней № 3, ²директор, ³Ронне Х. — ассистент профессора Департамента фармакологии и токсикологии, научный руководитель Центра клинических исследований Медицинского центра, ³Иванова Е.Ю. — исследователь].

4 groups: 28 subjects received paricalcitol (2-4 µg/d); 28 — calcitriol (1-6 µg/d per os); 26 — diet and multivitamins (daily vitamin D consumption of 1200-1800 IU); and 27 — placebo plus controlled diet.

Results. At Day 180, CAN severity reached 1,24 in the paricalcitol group and 1,22 in the calcitriol group, compared to 1,43 and 1,68 in the diet and placebo groups, respectively ($p<0,05$). Baseline glomerular filtration rate, measured immediately after the transplantation, was changed at Day 180 in all groups ($p<0,05$). FACS analysis revealed a qualitative induction of SP⁺ renal epithelial cells and cardiomyocytes at Day 180 ($p<0,05$). In the paricalcitol, calcitriol, and diet groups, the levels of CD133, CD34, CD73, and CD105 were significantly higher than in the placebo group ($p<0,01$), which was consistent with renal expression of nuclear vitamin D receptors, NVDR ($p<0,05$). Circulating stem progenitor cells (SPC) demonstrated a relatively high level of NVDR expression ($p<0,05$). Hypercalcemia, as one of the most important complications of vitamin D therapy in CAN patients, was observed only in 4 out of 28 participants (14 %) in the calcitriol group ($p<0,001$). Antihypertensive therapy resulted in the reduction of blood pressure levels, from 180/101 mm Hg at baseline to 143/87, 141/94, 147/102, and 165/101 mm Hg in the respective intervention groups ($p<0,01$). A decrease in the chronic heart failure functional class (NYHA classification) was also observed. Six months after the transplantation, mean CCS score was 533, 611, 524, and 990 in the respective groups ($p<0,05$).

Conclusion. Vitamin D is an effective medication for CRS and CAN prevention and treatment, which also stimulates renal and myocardial tissue reparation. In the clinical practice settings, the optimal forms of vitamin D therapy are treatment with an analog of active vitamin D — paricalcitol (204 µg/d), and special diet in combination with multivitamins (up to 1800 IU of cholecalciferol per day).

Key words: Paricalcitol, calcitriol, cardio-renal syndrome, renal transplantation.

Трансплантация почки улучшает прогноз и способствует увеличению выживаемости больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [1-3]. Хроническая нефропатия аллографта (ХНА) и осложнения кардиоренального синдрома (КРС) [4,5] остаются основными причинами потери графта и смертности больных в отдаленном периоде [2,6-8]. Тубулоинтерстициальный фиброз (ТИФ) и посттрансплантационный артериосклероз (ПТАС) — основные причины ХНА и потери графта в отдаленном периоде [1,9,10]. Данные последних лет показывают участие различных типов стволовых-прогениторных клеток (СПК) в патогенезе этих процессов [11-16]. Витамин Д и его ядерный рецептор может быть крайне привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства в процессы репарации почки и миокарда.

1,25(OH)₂D₃ — 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), витамин Д₃ — это активированная форма витамина Д, секостероидный гормон [17-20], который в дополнение к его основной функции в кальциево-фосфатном обмене [19], обладает различными эффектами на рост, развитие и дифференциацию различных типов клеток, а также протективными, регенеративными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [17,19]. Более того, витамин Д вовлечен более чем в 20 различных метаболических процессов в организме, являясь эссенциальным элементом и регулятором основных видов обмена веществ [18,19]. Биологические эффекты 1,25(OH)₂D₃ реализуются с помощью ядерного рецептора витамина Д (ЯРВД) [20]. 1,25(OH)₂D₃ и синтетические аналоги [21] показали высокую эффективность в экспериментальных моделях хронического повреждения аллографта [13], однако число клинических исследований крайне незначительно [22]. Более того,

общепризнанным фактом является наличие дефицита витамина Д [18] и высокого риска вторичного гиперпаратиреоза у больных ХПН [23], однако режим дозирования до сих пор является камнем преткновения для широкого использования в клинической практике из-за риска развития кальциемических и фосфатемических осложнений [24].

Аналоги активной формы витамина Д были синтезированы с целью подавления паратиреоидной активности и минимизации негативных эффектов кальцитриола на кальциевый обмен и повсеместную активацию ЯРВД. Парикальцитрол, или 19-пог-1,25(OH)₂D₂, является одним из наиболее эффективных и популярных аналогов активной формы витамина Д. Имеются немногочисленные исследования инъекционной формы парикальцитрола, посвященные его использованию в лечении хронической болезни почек (ХБП), особенно у больных находящихся на гемодиализе, однако его эффективность у больных после трансплантации почки с КРС, особенно формы *per os*, не тестировалась [25-29].

Другой стороной медали ХНА и трансплантации почки является проблема КРС. Термин КРС может использоваться для описания негативного влияния снижающейся функции почки на сердце и кровообращение [4,5,10]. К сожалению, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по статистике является одной из основных причин смерти у больных ХПН и ХНА, причем риск смерти от осложнений ИБС в данной группе (гр.) больных в 10-15 раз выше, чем в общей популяции. Пациенты с ХНА, кроме классических, имеют и факторы риска (ФР), ассоциированные с трансплантацией почки, такие как иммуносупрессия, ХПН в анамнезе, протеинурия и системные признаки воспаления [4,7]. Известно, что активированная форма 1,25(OH)₂D₃ имеет как

геномные, так и быстрые негеномные эффекты в клетках сердца [6, 8, 30]. При этом роль кальцитриола в лечении ССЗ у больных ХНА неизвестна, что делает актуальным настоящее исследование.

Целью исследования было определить место разных форм и дозировок витамина Д, как инструмента новой терапевтической стратегии, в профилактике и лечении КРС, репарации и регенерации тканей почки и сердца, а также редуцировании риска ССЗ у больных ХНА.

Материалы и методы

В рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование включены 120 пациентов русской и нидерландской национальностей, средний возраст 58 лет, мужчины, реципиенты асистолических и трупных доноров, с дефицитом витамина Д, определенным как $25(\text{OH}) \text{vitD} < 40 \text{ нмоль/л}$. Пациенты разделены на 4 гр. (таблица 1): гр. (n=28) парикальцитиола — больные получали 2-4 мкг/сут. *per os*, гр. (n=28) кальцитриола — больные получали 1-6 мкг кальцитриола в сут. *per os*, гр. (n=26) диеты — пациенты получали витамин Д с мультивитаминами и из продуктов питания, содержащих витамин Д, в дозе 1200-1800 МЕ/сут. под контролем диеты, гр. (n=27) плацебо — реципиенты почки получали капсулу плацебо с контролем диеты и поступлением витамина Д не более 400-900 МЕ в сут. Капсулы для лекарственного витамина Д, мультивитаминов и плацебо имели одинаковую форму, размер и цвет с целью защиты слепоты исследования. Лечение витамином Д во всех гр. начиналось на 5 сут. после трансплантации почки, и наблюдение продолжалось до 6 мес. Наблюдение за некоторыми пациентами было продолжено до 12 мес. с целью эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности реципиентов, а также проведения исследования миокарда у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ). Критериями исключения служили: текущие заболевания в острой фазе; жизнеугрожающие состояния; психические нарушения, включая деменцию, явления депрессии и психоза; эндокринологические болезни, включая сахарный диабет (СД), гиперпаратиреозидизм и др. заболевания щитовидной или паращитовидных желез; онкологические, инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами. 11 из 120 рандомизированных пациентов были исключены из исследования в связи с нарушением протокола. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие на всех этапах исследования. Протокол и дизайн исследования утверждены Локальным этическим комитетом Медицинского центра Университета Редбауда (г. Наймейхен, Нидерланды) и ГБУЗ СО “Уральский институт кардиологии” (г. Екатеринбург).

Пациентам не рекомендовали избегать нахождения на солнце, однако проводились беседы об ограничении продолжительности естественной инсоляции в связи с повышенным риском меланомы кожи. Исследование проводилось в период с октября по апрель, что исключало повышенную инсоляцию. Учитывая объем инсоляции в Наймейхене (широта 51°N , долгота 51°E) и Екатеринбурге (широта 56°N , долгота 60°E), а также литературные данные [23], ожидаемая максимальная ежедневная эффективная доза витамина Д у пациентов с I-III типом кожи (преимущественно с I-II типом кожи

у нидерландцев и II-III типом кожи у русских) была $< 0,5-0,8 \text{ кДж/м}^2$.

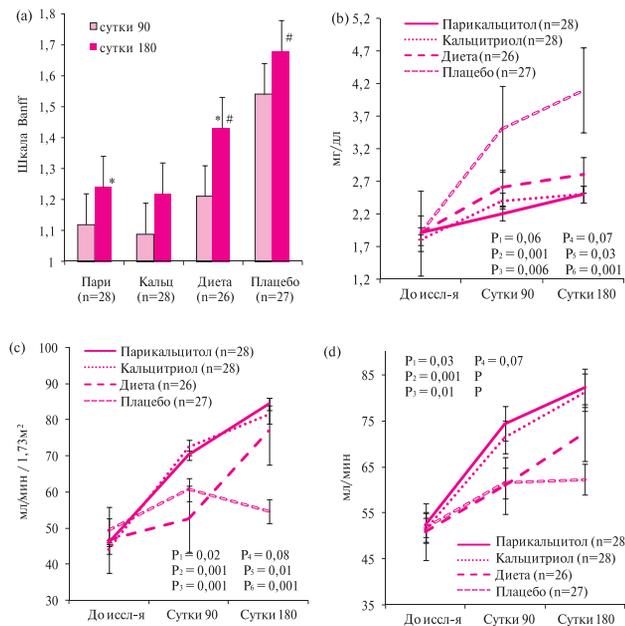
Все пациенты получали циклоспорин в дозе 8-10 мг/кг/сут. *per os*, или Неорал 4400-5000 мкг/час/л внутривенно (в/в) (3 мг/кг/сут.) с целевой концентрацией циклоспорина в крови 150-400 мкг/мл; контроль осуществлялся с использованием моноклональной иммунологической пробы. Среди других лекарственных средств использовались эналаприл, валсартан, амлодипин, фуросемид, метопролол, нитраты при необходимости, флувастатин или аторвастатин в различной дозировке. Калий-сберегающие и тиазидовые диуретики не назначали. В диете ограничивались белок (0,6 г/кг/сут.), калий ($< 2,7 \text{ г/сут.}$), фосфор ($< 700 \text{ мг/сут.}$) при поддержании высокой калорийности продуктов питания (40 ккал/кг).

Были выделены следующие конечные точки исследования. Первичной комбинированной конечной точкой была степень ХНА и функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) на 180-й день после трансплантации почки. Вторичными конечными точками являлись степень (ст.) ХНА на 90 сут. после трансплантации почки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень креатинина (Кр) сыворотки крови на 180 сут. после трансплантации почки, распределение СПК (SP-позитивной популяции, и “инкорпорированных” клеток) и CD133, CD34, CD73, CD105-позитивных клеток в крови и почечной ткани на 180 сут., CD-фенотип SP-клеток на 180 сут., экспрессия ЯРВД в стволовых клетках, тканях почки и сердца на 180 сут., частота гиперкальциемия-подобного синдрома (ГКПС), уровень систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), фракция выброса (ФВ), уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) на 180 сут., уровень кальцификации коронарных артерий (КА) по шкале CCS (Coronary Calcium Score) до трансплантации и на 180 сут. после трансплантации почки.

Биохимические исследования проводились в соответствии с рекомендациями производителей соответствующих проб. Кальций сыворотки корректировали по протеинам по следующей формуле: скорректированный кальций (мг/дл) = общий кальций (мг/дл) + 0,0176 (34-сывороточный альбумин (г/л)).

Диагноз ХНА ставился на основании морфологического анализа биоптатов почки на 90 и 180 сут. по классификации Banff 1997 в модификации от 2005г и 2007г [31]. СКФ рассчитывалась по модифицированной формуле, разработанной для больных ХПН, находящихся на диете: $\text{СКФ} = \text{экс} (5,228 - 1,124 \times \text{Кр} - 0,203 \times \text{возраст})$. Для подтверждения и уточнения СКФ использовалась $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ДТРА ренография (сцинтиграфия почек). Данные о СКФ, полученные в гамма-камере, обозначены в исследовании как сцинтиграфическая СКФ = cСКФ.

Клетки почки и фрагменты солидной ткани были получены при биопсии почки в соответствии с рекомендациями нидерландских и российских профильных (нефрологических и хирургических) обществ и ассоциаций. Выделение SP-клеток и СПК проведено с использованием флюорисцент-активированной сортировки клеток (FACS, Beckman-Coulter), а также MACS и проточной цитометрии в соответствии с рекомендациями производителя. Для подсчета рибонуклеиновой кислоты (мРНК)



Примечание: пустые столбцы показывают результаты на 90-й день, а черные столбцы — на 180-й день. Парные различия были значительными для всех сравнений. * $p=0,008$, # $p<0,001$. P_1 — r для разницы между гр. кальцитриола и диеты. P_2 — r для разницы между гр. кальцитриола и плацебо. P_3 — r для разницы между гр. диеты и плацебо. P_4 — r для разницы между гр. парикальцитрола и кальцитриола. P_5 — r для разницы между гр. парикальцитрола и диеты. P_6 — r для разницы между гр. парикальцитрола и плацебо.

Рис. 1 Степень хронической нефропатии аллографта (а), уровень Кр (б), СКФ (с), и сканиграфическая СКФ (д) на 90-й и 180-й день ($p<0,05$ для всех сравнений между гр.).

использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР), проведенная с помощью Assays-on-Demand gene expression kits и ABI PRISM 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems). В таблице 2 приведена информация по нуклеотидным последовательностям праймеров, использованных для изучения необходимых генов.

Экспрессия ЯРВД определялась в гомогенизате почечной ткани по методу Pierce et al. (1987), и Sandgren и DeLuca (1990) из цельного экстракта почки или путем ELISA.

Подсчет степени кальцификации КА по шкале CCS осуществлен с помощью безконтрастного КТ-сканирования на Electron Beam CT (EBCT) scanner (e-Speed, manufactured by GE Healthcare, Milwaukee, WI).

По истечении 6 мес. основного наблюдения за пациентами, 10 пациентов подвергшихся АКШ продолжили исследование в течение последующих 6 мес. В связи с чем проведен, так называемый, post-hoc анализ морфологических изменений тканей миокарда (путем получения образца ткани ушка правого предсердия (УПП) во время венозной канюляции при АКШ — минимум по две трабекулы от каждого пациента, с размерами не более 1,5 0,5 см каждая), а также выживаемости больных после трансплантации почки в течение 12 мес. наблюдения.

Для статистического анализа использован t-критерий Стьюдента. P-value принимали за $<0,05$. Средние величины результатов исследования представляли в виде M (среднее арифметическое значение) $\pm m$ (стандартная ошибка). При статистической оценке результатов использовано программное обеспечение SPSS для Windows.

Результаты и обсуждение

Характеристика больных до начала исследования представлена в таблице 3.

В исследовании участвовали реципиенты почки от асистолических (доноры третьего типа с запланированной остановкой сердца вследствие прекращения лечения и отключения аппарата искусственной вентиляции легких) и трупных доноров (с диагнозом смерти головного мозга) 58-ми лет с пограничным индексом массы тела (ИМТ) — 25-26 кг/м², и дефицитом витамина Д, определенным как 25(ОН) D < 40 нмоль/л, в среднем 31 нмоль/л, без признаков гиперпаратиреозидизма. Среди причин ХПН у больных можно выделить гломерулонефрит — 27/109 (25 %), поликистоз почек — 14/109 (13 %), диабетическая нефропатия (ДН) — 14/109 (13 %), гипертензивная нефропатия — 14/109 (13 %), хронический интерстициальный нефрит — 13/109 (12 %), другие — 12/109 (11 %) и неизвестные причины — 15/109 (14 %). Все пациенты имели средней ст. тяжести и тяжелую артериальную гипертензию (АГ) — 90 % из них получали антигипертензивную терапию (АГТ) и ИБС с компенсированной ХСН: сохраненной сниженной ФВ, в среднем 42 %; стадии А-С по классификации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, I-III ФК (NYHA) со средним риском сердечно-сосудистых катастроф в течение следующих 10 лет по шкале Framingham > 30 %. 10 имели показания для АКШ. Эффект терапии витамином Д после трансплантации подтвержден повышением уровня сывороточного 25(ОН) vitD без признаков нарушений кальциево-минерального витамин Д-связанного обмена.

У 30 % больных после биопсии были зафиксированы случаи отторжения на ранней стадии, которые купировались препаратами ОКТ-3 и АТГ. Через 180 сут., ХНА, выявленная у 89,9 % реципиентов в гр. парикальцитрола и кальцитриола, в сравнении с 95 % и 95 % в гр. диеты и плацебо, соответственно, характеризовалась средней степенью по классификации Vanff 1,24 в гр. парикальцитрола и 1,22 в гр. кальцитриола в сравнении с 1,43 и 1,68 в гр. диеты и плацебо, соответственно ($p<0,05$ ДВС) (рисунок 1, а). СКФ непосредственно после трансплантации изменилась со среднего уровня 45,7/ 44,1/ 46,7/ 49,2 до 84,4/ 81,4/ 76,8/ 54,5 мл/ мин/ 1,73м² на 180 сут. в гр. парикальцитрола, кальцитриола, диеты и плацебо, соответственно ($p<0,05$ ДВС) (рисунок 1, с, d). Уровень Кр составлял 1,9 мг/дл в начале исследования, и был подтвержден на уровне 4,1 мг/дл на 180 сут. у реципиентов с плацебо в сравнении с 2,5, 2,5 и 2,8 мг/дл в гр. парикальцитрола, кальцитриола и диеты, соответственно ($p<0,05$ ДВС) (рисунок 1, б). Исследование показало четкий дозозависимый эффект витамина Д в отношении стадии ХНА с учетом негативных эффектов циклоспорина на функцию почек и сердца. Однако, несмотря

Таблица 1

Режимы дозирования витамина Д в гр. исследования

Гр. (n — количество субъектов), форма витамина Д	Дозы (дозировки представлены в мкг и МЕ)				
	Иницирующая доза	Увеличение дозы*	Эскалация назначения	Максимальная доза	Редукция назначения**
Парикальцитол (n=28), капсулы, без специальной диеты под контролем питания	0,06 мкг/ кг (2-4 мкг/сут.)	0,04 мкг/ кг	Каждые 4 нед.	0,24 мкг/ кг	С интервалом в 1 нед.
Кальцитриол (n=28), капсулы, без специальной диеты под контролем питания	1 мкг/сут.	0,08 мкг/ кг	Каждые 4 нед.	6 мкг/сут.	С интервалом в 1 нед.
Диета (n=26), прием витамина Д из пищи (диета) и мультивитаминов в капсулах	1200 МЕ (30 мкг) холекальциферола в сут.	Корректировка диеты на 100-200 МЕ	Каждые 4 нед.	1800 МЕ (45 мкг) холекальциферола в сут.	Постепенная корректировка диеты
Плацебо (n=27), прием плацебо в капсулах и диета	400-600 МЕ (10-15 мкг) холекальциферола в сут.	Корректировка диеты на 100-200 МЕ	Каждые 4 нед.	600-900 МЕ (15-22,5 мкг) холекальциферола в сут.	Постепенная корректировка диеты

Примечание * — при снижении уровня ПТГ менее чем на 50 %, кальция сыворотки менее 11,5 мг/дл. ** — при ПТГ < 100 пг/мл в течение 2-х нед. на курсовом лечении, уровне кальция > 11,5 мг/дл. Иницирующая доза сохраняется в течение периода исследования в случае ПТГ не > 100 пг/мл, уровне кальция < 11,5 мг/дл.

Таблица 2

Олигонуклеотидные последовательности праймеров для ПЦР в реальном времени

Ген	Forward (по ходу)/ Reverse (в обратном направлении)	Праймер
CD34	Forward	5'-CTATTCCTGATGAATCGCCG-3'
	Reverse	5'-CACACTGGCCTTCCCTGA-3'
CD133	Forward	5'-TGTACGAATTCGACAGCTACTTGGCTCAGAC-3'
	Reverse	5'-CTAGCTCGAGCATGATCTTTATGATAACC-3'
CD73	Forward	5'-CACCAAGGTTTCAGCAGATCCGC-3'
	Reverse	5'-GTTTCATCAATGGGCGACCCGG-3'
CD105	Forward	5'-CATCCTGAAGTCCATGTCCTCTT-3'
	Reverse	5'-GCCAGGTGCCATTTTGCTT-3'

на высокую эффективность высокодозной терапии витамином Д, несомненно, что такая дозировка может представлять угрозу в связи с риском развития гиперкальциемии и связанных с ней осложнений. Аналог витамина Д парикальцитол может быть наиболее оптимальным вариантом назначения витамина Д и активации ЯРВД в связи с минимальным уровнем ожидаемых нежелательных явлений (НЯ) такой терапии.

FACS анализ выявил количественную индукцию циркулирующих и “инкорпорированных” SP⁺ клеток, составляющих 3,4/ 5,7/ 6,2 % прогениторов периферической крови, эпителиальных клеток почки и кардиомиоцитов (КМЦ) с “молодым” или бластным фенотипом до трансплантации, соответственно (средние показатели, p<0,05 ДВС), и 7,4/ 2,9/ 1,2 %, 7,2/ 2,7/ 1,1 %, 6,1/ 2,9/ 1,2 %, 9,3/ 1,3/ 0,7 % на 180 сут. в гр. парикальцитолола, кальцитриолола, диеты и плацебо, соответственно (p<0,05 ДВС). Также использовали двойную окраску и повторную сортировку SP⁺ клеток для уточнения CD-фенотипа. Пациенты с приемом парикальцитолола (медиана 161 копия с размахом 0-834), кальцитриолола (медиана 163 копий с размахом 0-721) и в гр. диеты (меди-

ана 119; 0-401) имели значительно повышенные уровни CD133, CD34, CD73, CD105 по сравнению с плацебо (медиана 0; 0-41; p<0,01 ДВС). Распределение субпопуляций клеток, включая анализ концентрации мРНК в крови, представлен в таблице 4. Распределение и активность SP⁺ клеток в почечной ткани были значительными только в гр. парикальцитолола и кальцитриолола (p<0,01) если сравнивать с другими гр. (p<0,05; таблица 5). Динамика распределения и активности CD34⁺CD133⁺ клеток, связанных своим происхождением с костным мозгом, была близкой по своим параметрам в гр. витамина Д (парикальцитолола и кальцитриолола) и диеты (p>0,05), если сравнивать с плацебо (p<0,01). Отсутствовали какие-либо статистически значимые различия между гр. (p>0,05) при анализе распределения CD73⁺CD105⁺ клеток в почечной ткани. Циркулирующие СПК с костномозговым и проэндоthелиальным фенотипом (CD34⁺CD133⁺) оказались более чувствительными к активации ЯРВД по сравнению с СПК, имеющими мезенхимальный фенотип (CD73⁺CD105⁺). При этом известно, что костномозговые клетки с фенотипом CD34⁺CD133⁺CD14⁺CD45⁺CX3CR1⁺ имеют потен-

Таблица 3

Характеристика больных

Характеристика	Парикальцитрол	Кальцитриол	Диета	Плацебо
Кол-во пациентов (n)	28	28	26	27
Возраст, лет	59	58	54	60
Мужчины, %	100	100	100	100
Средняя продолжительность гемодиализа (программный или постоянный амбулаторный перитонеальный) до трансплантации почки, месяцев	12,6	11,8	14,7	15,3
Прием витамина Д в анамнезе из лекарственных средств	0	0	0	0
Асистолические доноры, кол-во (%)	14 (50)	12 (43)	14 (54)	12 (44)
Трупные доноры, n (%)	14 (50)	16 (57)	12 (46)	15 (56)
Гистосовместимость — более чем по 1 антигену, %	100	100	100	100
Нормотермическая реперфузия, n (%)	14 (50)	12 (43)	14 (54)	12 (44)
Холодовая ишемия почки < 24 часов, n (%)	27 (96)	26 (93)	25 (96)	27 (100)
Холодовая ишемия почки — 24-32 часа, N (%)	1 (4)	2 (7)	1 (4)	0 (0)
ИМТ, кг/м ²	27,2	24,1	26,6	25,2
АД, мм рт.ст.	186/102	181/105	176/109	184/108
Кол-во пациентов, получающих АГТ, n (%)	19 (68)	22 (78)	24 (92)	21 (78)
ИБС в анамнезе, n (%):	25 (89)	24 (86)	23 (88)	24 (89)
Пациенты с показаниями для АКШ, n (%)	0 (0)	4 (14)	3 (11)	3 (11)
Больные с ИМ и нестабильной стенокардией в анамнезе, n (%)	5 (18)	4 (14)	3 (11)	4 (15)
Пациенты со стабильной стенокардией, n (%)	20 (71)	16 (57)	17 (65)	17 (63)
ХСН, ФК (NYHA)	2,3	2,3	2,4	2,2
МНУП — brain natriuretic peptide (BNP), пг/мл	551	558	590	512
ФВ, %	44,8	42,3	44,6	41,9
Степень кальцификации КА (по шкале CCS), (размах значений)	602 (0-1283)	595 (0-1600)	613 (95-1398)	701 (0-1750)
Курение, кол-во (%)	19 (68)	16 (57)	18 (69)	15 (56)
Глюкоза, мг/дл	119	123	124	124
Кр, мг/дл	1,9	1,9	2,1	2,2
Холестерин, мг/дл	228	216	222	230
Гемоглобин (до исследования), г/дл	6,1	6,9	8,5	7,1
Гемоглобин (на день 180-й), г/дл	12,8	10,7	12,1	12,2
Эритропоэтин (до исследования), Ед/л	14,5	18,4	14,4	17,2
Эритропоэтин (на день 180-й), Ед/л	26,4	26,2	24,6	29,1
25(ОН) vit D (до исследования), нмоль/л	32,5	31,2	30,3	31,5
25(ОН) vit D (на день 180-й), нмоль/л	68,4	91,4	59,2	49,4
Кальций, ммоль/л:				
Общий	2,2	2,3	2,4	2,4
Скорректированный по альбумину	2,4	2,5	2,5	2,6
Показатель произведения концентрации Ca ²⁺ на концентрацию фосфатов (Ca x P), мг/дл	69	67	72	75
Паратиреоидный гормон, пг/мл	60,5	62,1	63,3	59,1
СКФ до трансплантации, мл/мин/1,73 м ²	16,4	15,2	16,3	16,5
сСКФ до трансплантации, мл/мин	19,8	21,3	20,9	21,8
Стадия ХПН до трансплантации	4,2	4,6	4,4	4,3
СКФ непосредственно после трансплантации, мл/мин/1,73 м ²	46,8	44,1	46,7	49,2
сСКФ непосредственно после трансплантации, мл/мин	52,3	51,3	50,9	51,8
Плотность костной ткани (всего тела) до исследования	1,108	1,114	1,099	1,107
Плотность костной ткани (на день 180-й)	1,144	1,213	1,112	1,121

Примечание: данные представлены как средние арифметические значения без стандартной ошибки в связи с р между гр. >0,05. Чтобы перевести общий холестерин из мг/дл в ммоль/л необходимо указанное значение × на 0,02586. Чтобы перевести глюкозу из мг/дл в ммоль/л необходимо полученные значения × на 0,05551. Чтобы перевести Кр из мг/дл в мкмоль/л необходимо значения × на 88,4.

Таблица 4

Распределение СПК в крови на 180-й день исследования

	Парикальцитол (n=28)	Кальцитриол (n=28)	Диета (n=26)	Плацебо (n=27)	P value
CD133 (мРНК), число копий с размахом значений	112 (0-644)	123 (0-721)	79 (0-401)	10 (0-71)	0,02
CD133 (методом проточной цитометрии), кол-во клеток/мкл	68	79	44	12	<0,01
CD34 (мРНК)	191 (0-734)	189 (0-818)	139 (0-567)	12 (0-86)	<0,01
CD34 (проточная цитометрия)	834	712	532	59	<0,01
CD73 (мРНК)	51 (0-396)	44 (0-310)	31 (0-433)	14 (0-59)	<0,05
CD73 (проточная цитометрия)	131	122	99	17	<0,01
CD105 (мРНК)	39 (0-356)	37 (0-219)	37 (0-398)	6 (0-41)	<0,05
CD105 (проточная цитометрия)	142	145	101	20	<0,01

Примечание: данные представлены как средние арифметические значения без стандартной ошибки с р между гр. <0,05.

Таблица 5

Распределение СПК в почечной ткани

	Тубулярный эпителий	Интерстиций, фибробласты	Эндотелий	Мезангий	Подоциты	Париеальный эпителий
Парикальцитол (n=28)						
CD34+CD133+	3,4 %	10,6 %	5,2 %	2,2 %	1,2 %	0,8 %
CD73+CD105+	2,0 %	8,6 %	1,6 %	3,6 %	1,2 %	0,9 %
Кальцитриол (n=28)						
CD34+CD133+	3,2 %	11,8 %	5,5 %	2,6 %	1,4 %	0,7 %
CD73+CD105+	1,9 %	8,7 %	1,2 %	2,9 %	1,2 %	0,9 %
Диета (n=26)						
CD34+CD133+	1,9 %	9,3 %	3,7 %	0,9 %	2,0 %	0,8 %
CD73+CD105+	1,7 %	6,3 %	0,9 %	1,5 %	1,2 %	0,6 %
Плацебо (n=27)						
CD34+CD133+	1,6 %	4,1 %	1,4 %	0,4 %	0,8 %	0,5 %
CD73+CD105+	0,9 %	3,2 %	0,5 %	1,3 %	1,1 %	0,4 %

Примечание: данные представлены как средние арифметические значения без стандартной ошибки с р между гр. <0,05. Процент распределения клеток представлен относительно общего объема клеточной массы исследуемой ткани (как процент окрашенных клеток в зоне видимости при анализе не менее 10 зон в каждом образце).

циал дифференциации в эндотелиальные, гладкомышечные клетки (ГМК) и КМЦ [32], что является актуальным для больных ХНА. Статистически значимой разницы эффективности между парикальцитолом и кальцитриолом не выявлено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что стимуляция СПК привела к перераспределению СПК в пользу клеток интерстиция, фибробластов до 40-50 %; до 60-70 % МСК и тубулярного эпителия до 20 %. Как активная форма витамина Д кальцитриол, так и его аналог парикальцитол не вызвали столь же сильной ответной реакции со стороны мезенхимальных стволовых клеток (МСК), если сравнивать с костномозговыми СПК. В исследовании обнаружено снижение миграции МСК в ткань почки, а значит подавление тубулоинтерстициальной и неоинтимальной инфильтрации ткани [11], что является важным звеном патогенеза ХНА. Вероятным также может быть факт участия МСК в процессе эпителиально-мезенхимальной транзиции, что является основой фиброобразования ткани [1]. Известно, что МСК с фенотипом CD105⁺CD271⁺CD73⁺CD44⁺Stro-

1⁺VCAM-1⁺ICAM-1⁺CD90⁺ имеют потенциал дифференциации в эндотелиальные клетки, ГМК и КМЦ, также как и костномозговые СПК [11,14,16,33]. Отдельного рассмотрения требует аспект происхождения CD14⁺CD34⁺CD45⁻ МСК. Среди наиболее вероятных депо этих клеток рассматриваются периваскулярные ткани, жировая ткань и некоторые органы брюшной полости [10,34]. Действительно МСК выявлялись в первую очередь в периваскулярных тканях и по всей видимости, в большей степени ответственны за процессы сосудистого и периваскулярного ремоделирования [13], в т.ч. перитубулярных и клубочковых капилляров [2]. Таким образом, можно смело утверждать, что МСК вовлечены в патологические процессы трансплантационной васкулопатии и инфильтрацию миофибробластами интерстиция и сосудов почки.

Интерпретация результатов (таблица 6), полученных от SP⁺ клеток требует отдельного рассмотрения. В первую очередь под SP-популяцией, или под сторонней популяцией клеток понимается такая гр. клеток, которая окрашивается витальным

Таблица 6

Распределение и CD-фенотип SP клеток в периферической крови, почечной ткани и миокарде

	Периферическая кровь				Биоптат почки				Миокард УПП			
	Парикальцитрол (n=28)	Кальцитриол (n=28)	Диета (n=26)	Плацебо (n=27)	Парикальцитрол (n=28)	Кальцитриол (n=28)	Диета (n=26)	Плацебо (n=27)	Парикальцитрол (n=28)	Кальцитриол (n=28)	Диета (n=26)	Плацебо (n=27)
SP*	6,4 % (100 %)	7,2 % (100 %)	2,7 % (100 %)	1,1 % (100 %)	6,2 % (100 %)	6,1 % (100 %)	2,9 % (100 %)	1,2 % (100 %)	8,2 % (100 %)	9,3 % (100 %)	1,3 % (100 %)	0,7 % (100 %)
CD34	19,8 %	19,3 %#	20,2 %#	24,5 %	5,2 %	3,5 %	2,4 %#	2,3 %#	6,5 %	9,2 %	7,2 %	2,2 %
CD133	20,5 %	22,6 %	12,3 %#	10,7 %#	16,2 %	15,1 %#	14,1 %#	9,6 %	3,6 %	4,1 %	2,5 %#	1,6 %#
CD105	28,8 %	36,8 %	31,7 %	25,5 %	42,2 %	48,4 %	32,6 %	24,8 %	29,2 %	40,6 %	28,4 %	21,3 %
CD73	18,9 %	19,8 %	17,5 %	13,8 %	28,4 %	29,6 %	21,5 %#	19,9 %#	20,1 %	22,7 %	12,1 %	9,9 %
CD31	90,4 %	89,9 %#	91,3 %#	75,2 %	16,2 %	15,4 %#	13,6 %#	10,2 %	18,4 %	22,2 %#	19,1 %#	11,4 %
Sca1	68,6 %	73,8 %#	71,2 %#	66,4 %	78,6 %	79,5 %	74,1 %#	72,2 %#	62,8 %	73,5 %	69,5 %#	70,5 %#
CD24	82,8 %	84,4 %#	90,2 %	84,6 %#	80,1 %	82,3 %	78,2 %	69,4 %	70,3 %	77,6 %	65,3 %	52,7 %
CD29	94,4 %	98,3 %	82,1 %#	81,8 %#	95,3 %	97,9 %#	96,3 %#	97,1 %#	58,6 %	59,4 %	64,5 %	66,1 %
CD90	29,5 %	32,6 %	26,6 %#	25,7 %#	38,7 %	40,6 %	23,2 %	12,4 %	18,4 %	20,4 %	16,3 %	10,1 %
CD105	76,4 %	78,6 %	73,7 %	66,4 %	76,5 %	80,6 %#	80,4 %#	74,2 %	80,4 %	82,2 %	86,8 %#	87,1 %#
c-kit	82,6 %	86,6 %	82,2 %#	83,8 %#	NA	0,4 %#	0,4 %#	0,2 %	1,4 %	1,6 %	1,0 %#	1,0 %#
Lin	NA	NA	NA	NA	NA	1,8 %	1,5 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %	0,8 %#	0,8 %#
CD44	96,4 %	98,2 %	96,8 %#	96,9 %#	70,4 %	71,6 %#	69,4 %#	66,2 %	1,2 %	1,1 %	0,5 %	0,3 %
CD45	98,9 %	98,4 %#	97,3 %#	95,2 %	3,6 %	4,2 %	2,4 %	1,5 %	4,0 %	4,2 %	3,2 %#	3,0 %#
Mac-1	NA	3,1 %	3,5 %	5,2 %	8,0 %	8,8 %	7,3 %	2,2 %	4,1 %	4,3 %	2,7 %	2,6 %
CD14	NA	NA	NA	NA	4,1 %	4,2 %	2,1 %	1,1 %	NA	NA	NA	NA
Pax2	NA	NA	NA	NA	56,4 %	62,9 %	55,6 %	59,4 %	NA	NA	NA	NA
ABCG2 (BCRP1)	90,6 %	98,2 %	92,6 %#	94,5 %#	96,6 %	96,2 %#	96,0 %#	94,6 %	96,2 %	95,7 %#	96,1 %#	92,3 %

Примечание: данные представлены как средние арифметические значения без стандартной ошибки с p между гр. <0,05 (*p>0,05).

Процент распределения клеток с различным CD-фенотипом представлен относительно общего объема предварительно FACS-отсортированной массы SP-положительных клеток исследуемой ткани, принятой за 100 %. * — процент выявленных SP-клеток представлен относительно общего объема клеточной массы исследуемой ткани. NA — данные не доступны по техническим причинам.

красителем Hoechst 33342, используемым в процедурах FACS, который флуорисцирует в сине-красном спектре [35]. Эксперименты с верапамилом показали чувствительность этой популяции клеток, выявляемой как среди зрелых клеток, так и СПК, к состоянию ABC-транспортёров (АТФ-зависимых кассетных транспортёров) и в частности к экспрессии транспортёра ABCG2 [35]. Следует отметить, что SP-клетки — это гетерогенная популяция и в большинстве случаев являются прогениторами, однако размер, происхождение, фенотип и потенциал этих клеток является наиболее спорным вопросом репаративной медицины. SP-клетки, несомненно, способны формировать ниши в тканях почки (большой частью, в проксимальных отделах нефрона) и миокарда (значительно в периваскулярных пространствах), поддерживая процессы репарации органа в течение длительного времени, в т.ч. за счет относительно высокой пролиферативной активности и мультипотентности. Известно, что SP⁺ клетки с фенотипом CD14⁺CD105⁺CD45⁺CD34⁻ имеют потенциал дифференциации исключительно в ГМК и клетки с мезенхимальным фенотипом [33,35].

При анализе таблицы 6 особого внимания требует факт экспрессии SP-клетками антигенов характерных для резидентных СПК миокарда. В частности, Marban E. (2010) [9-16, 9,33,35] указывает, что для резидентных СПК миокарда характерен фенотип CD90⁺CD105⁺c-kit⁺CD34⁻CD45⁻MDR1⁻ABCG2⁻CD133⁻lin⁻CD31⁻. Большинство (до 94 %) CD31⁻BCRP1⁺ СПК выявляются в периваскулярных пространствах миокарда (большой частью, зрелые клетки) и не более 5-6 % (с мезенхимальным фенотипом) — в интерстициальном пространстве. Специфического распределения СПК в разных отделах миокарда в более ранних исследованиях не отмечено. Известно, что кардиальные резидентные SP⁺ СПК способны дифференцироваться в КМЦ (4,4 %), клетки эндотелия (6,7 %) и ГМК (29 %). Настоящее исследование подтвердило известные данные о фенотипе и распределении сторонней популяции СПК как в миокарде, так и почке. Наибольшее внимания требует чувствительность данной категории клеток к активации ЯРВД. Наиболее распространенными антигенами среди миокардиальных SP⁺ СПК оказались CD31^{low}, CD90^{low}, sca-1, CD29 и CD105. Данный фенотип

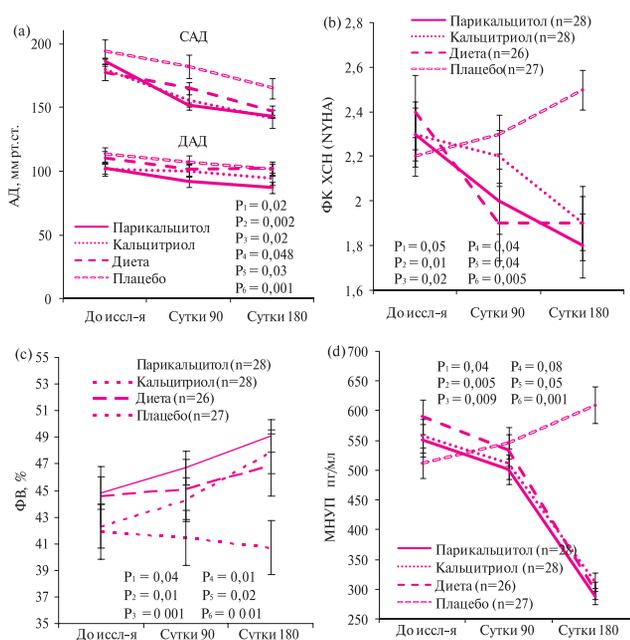
указывает на более мезенхимальное происхождение, свойства и репаративный потенциал данных клеток. Наиболее чувствительными — 1,5-2-х кратное изменение доли клеток ($p < 0,05$) к терапии парикальцитолом и кальцитриолом оказались клетки, имеющие явное костномозговое происхождение или характерные для эндотелия и макрофагов, такие как CD34, CD31, CD90, CD45. Подобная динамика наблюдалась в периферической крови, однако для крови более характерными оказались такие антигены как CD34^{low}, CD31, CD24, sca-1, c-kit, CD44, CD45. При анализе данных о фенотипе и распределении сторонней популяции клеток в почках, следует напомнить, что CD133⁺ клетки (до 0,8-1,2 %) в почке способны дифференцироваться в клетки эндотелия и эпителия [12]. Несомненно, что потенциальную нишу СПК следует искать в наиболее поверхностных слоях коркового вещества, а также сосочках почки. Интересным представляется потенциальная возможность существования “паратубулярной” ниши, физиологически связанной с естественной “неотложной” или точнее “экстренной” регенерацией и репарацией тубулярного эпителия. Наиболее распространенными антигенами SP⁺ СПК по результатам исследования являются CD24, CD29, CD44, CD133^{low}, CD105^{low}, CD31^{low}, sca-1, рах2. Наиболее чувствительными к активации ЯРВД оказались клетки с фенотипом CD133, CD24, CD44, мас-1, CD45, CD14, что указывает на наибольшую чувствительность клеток костномозгового происхождения, с мезенхимальным фенотипом, а также макрофагов и эндотелия.

Экспрессия ЯРВД выявлена в цитоплазме (вероятно митохондриальные, микросомальные и липосомальные фракции) и на цитоплазматической мембране в клубочках и проксимальных канальцах почек без признаков наличия ЯРВД на мембране ядра клеток. Однако в дистальных канальцах и собирательных трубочках ЯРВД экспрессировался исключительно на ядерных мембранах с незначительной цитоплазматической фракцией. Данное распределение рецептора окрашивающегося как ЯРВД не совпадает с находками у животных, таких как лабораторные мыши [24]. У мышей ЯРВД выявляется на ядерных мембранах с цитоплазматической фракцией во всех отделах нефрона. Можно предположить, что данные видовые различия связаны с попыткой природы сделать наиболее важные проксимальные отделы нефрона не чувствительными к медленным геномным эффектам витамина Д, а значит более защищенными. В то же время в этих наиболее метаболически активных отделах нефрона реализуются быстрые негеномные эффекты витамина Д через цитоплазматический ЯРВД, направленные на обеспечение неотложной помощи клеткам в борьбе с воспалением, окислительным стрессом и т. п. [19]. В ткани УПП отмечали экспрессию ЯРВД преимущественно на ядерной мембране

с фракцией в цитоплазме КМЦ по всей видимости, в композиции с т-трубочками и другими органеллами, в первую очередь вовлеченными в сократительную деятельность, включая митохондрии) и на цитоплазматической мембране, что подчеркивает роль витамина Д в сократительной активности миокарда. Уровень протеина ЯРВД в гомогенизате почечной ткани после рутинной биопсии и миокарде после анализа ткани УПП у АКШ-пациентов достигал 584/ 599/ 478/ 333 фмоль ЯРВД/мг и 801/ 715/ 654/ 389 фмоль ЯРВД/мг протеина в гр. парикальцитолола, кальцитриолола, диеты и плацебо, соответственно ($p < 0,01$ ДВС) на 180 сут. исследования. Циркулирующие СПК продемонстрировали сравнительно высокий уровень экспрессии ЯРВД на уровне 529/ 526/ 401/ 211 фмоль ЯРВД/мг протеина в CD133⁺CD34⁺ клетках (с костномозговым фенотипом), 432/ 414/ 303/ 290 фмоль ЯРВД/мг в CD73⁺CD105⁺ (с мезенхимальным фенотипом) клетках, и 549/ 558/ 442/ 302 фмоль ЯРВД/мг в SP⁺ клетках (с различным фенотипом и репаративным потенциалом) в гр. парикальцитолола, кальцитриолола, диеты и плацебо, соответственно ($p < 0,05$ ДВС).

ГКПС как одно из наиболее важных осложнений приема витамина Д у больных ХНА выявлено только у 4/28 (14 %) пациентов в гр. кальцитриолола ($p < 0,001$ ДВС) без каких-либо побочных эффектов (ПЭ) тяжелой степени и признаков гиперкальциемии в других гр. Среди клинических проявлений ГКПС в гр. витамина Д можно указать общую усталость ($n=4/28$, 14 %), анорексию ($n=4/28$, 14 %), тошноту ($n=2/28$, 7 %), нарушения ритма сердца ($n=2/28$, 7 %), запор ($n=2/28$, 7 %), психиатрические симптомы депрессии ($n=2/28$, 7 %). Несомненно, что наличие даже нескольких случаев гиперкальциемии у больных, принимавших кальцитриол в дозе до 3600 МЕ, является серьезной проблемой для использования относительно высоких доз витамина Д в кардиологии и у больных ХПН или ХНА. Каким-либо лекарственных НЯ или серьезных НЯ у больных, принимавших парикальцитолол, не отмечено, что делает это лекарственное средство весьма привлекательным инструментом в комплексной терапии ХНА и КРС.

Клиника КРС у больных была представлена редуцированием СКФ и прогрессией ХНА в комбинации с меняющимися параметрами физиологии сердца. Под влиянием АГТ АД снизилось после трансплантации со 186/102, 180/101, 177/110, 194/113 мм рт.ст. до 143/87, 141/94, 147/102, и 165/101 мм рт.ст. в гр. парикальцитолола, кальцитриолола, диеты и плацебо, соответственно ($p < 0,01$) с более значительным эффектом в гр. с использованием лекарственного витамина Д (рисунок 2, а). ФК ХСН (НУНА) (рисунок 2, б) изменился с 2,3/ 2,3/ 2,4/ 2,2 до 1,8/ 1,9/ 1,9/ 2,5 ($p < 0,01$ для сравнений между гр. лекарственного витамина Д и диеты) в гр., соответственно. Однако статистическая разница в эффекте витамина Д между гр.



Примечание: P₁ – р для разницы между гр. кальцитриола и диеты. P₂ – р для разницы между гр. кальцитриола и плацебо. P₃ – р для разницы между гр. диеты и плацебо. P₄ – р для разницы между гр. парикальцитрола и кальцитриола. P₅ – р для разницы между гр. парикальцитрола и диеты. P₆ – р для разницы между гр. парикальцитрола и плацебо.

Рис. 2 Динамика (а) АД, (б) ФК ХСН (NYHA), (с) ФВ, и (д) МНУП на 180-й день после трансплантации почки.

лекарственного витамина Д и диеты была незначительной, что подчеркивает значение как активной формы витамина Д кальцитриола, так и его аналога парикальцитрола для лечения ХСН, а также определенные преимущества приема аналогов витамина Д и поступления этого витамина с продуктами питания и мультивитаминами для нужд кардиологии с минимальным риском эндокринных осложнений. ХСН была охарактеризована также динамикой ФВ и МНУП (рисунок 2, с, д). Кривые ФВ и МНУП подтвердили наличие позитивных эффектов терапии витамином Д и диеты в сравнении с плацебо, но также без значительной статистической разницы значений между гр. лекарственного витамина Д и диеты. Однако ЯРВД непосредственно связан с промотором гена предсердного НУП (ПНУП), что означает очевидный эффект активации ЯРВД на уровень НУП. В исследовании снижении этого пептида демонстрирует не только эффекты на стадию ХСН, но и на ст. ХНА. Неоспоримым является факт, что витамин Д эффективен в лечении ХСН и АГ. Известно, что ЯРВД непосредственно связан с сократительным аппаратом КМЦ, обеспечивая сохранение контрактильной функции клеток и миокарда в целом [8,30], что подтверждает динамика ФВ. Очевиден эффект витамина Д на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также вазодилатацию, что способствует снижению АД и защите миокарда от прогрессирования ХСН. Из экспериментальных исследований

известно также, что витамин Д способен модулировать сократимость КМЦ *in vitro* за счет изменения распределения цепей миозина и путем моделирования поступления кальция в КМЦ. Витамин Д также модулирует рост, гипертрофию, отложение коллагена, и дифференциацию КМЦ, обеспечивая ключевую роль активации ЯРВД в физиологии сердца [6]. Настоящее исследование впервые продемонстрировало эффект витамина Д, как кальцитриола и парикальцитрола, так и специальной диеты, у больных с КРС, т. е. эффективность в лечении ХНА и ХСН, отягощенных длительной иммуносупрессивной терапией, воспалением и т. п. При сравнительном анализе динамики АД выяснилось, что витамин Д обладает собственным эффектом, снижая САД не менее чем на 8 %.

Степень кальцификации КА по шкале CCS достигала 602/ 595/ 613/ 701 в начале исследования (таблица 2) в гр. парикальцитрола, кальцитриола, диеты и плацебо, соответственно. 21 % больных имели CCS = 0, и 73 % пациентов имели CCS >401. Через 6 мес. после трансплантации средний балл по шкале CCS составлял 533 (с размахом 0-998)/ 611 (0-1712)/ 524 (122-1278)/ 990 (120-1800) в гр., соответственно (p<0,05 ДВС). Отсутствие изменений CCS было констатировано через 6 мес. после трансплантации в гр. кальцитриола и плацебо; у 75 % больных CCS была без изменений, и высокие, получавшие плацебо, имели сравнительно более высокий уровень CCS. Однако в гр. парикальцитрола и диеты было отмечено статистически значимое изменение CCS (p<0,05). Как известно, интимальная и медиальная кальцификация сосудов характерна для диализных больных. Кальцификация — активный процесс, обусловленный активностью клеток, таких как ГМК или МСК с их трансдифференциацией в остеобластоподобные клетки, однако пассивная депозиция кальция и фосфатов может также иметь место [36]. Наше исследование подтвердило наличие четкой корреляции между уровнем витамина Д и кальцификацией сосудов, а также увеличением количества СПК, что подчеркивает роль СПК в процессах кальцификации сосудов и бляшек (АБ).

9 больных (n=9/109, 8 %) умерло в течение однолетнего наблюдения, но строго в период с 7 по 11 мес. после трансплантации почки. 5 случаев смерти (n=5/27, 19 %) в гр. плацебо квалифицированы как случаи осложненного острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Один случай ОИМ (n=1/28, 4 %) был зарегистрирован в гр. кальцитриола, однако *postmortem* не смогли установить причину острого некроза миокарда (все артерии были без значимых признаков атеротромбоза с небольшими АБ, закрывающими просвет на < 25 % без признаков повреждения покрышек АБ). Источник возможной интоксикации не определен, также как и вероятность передозировки витамином Д. 3 случая смерти по причине инсульта были зарегистрированы в гр. диеты (n=1/26, 4 %)

и плацебо (n=2/27, 7 %). Во всех случаях смерти аллографт имел признаки ХНА средней ст. выраженности и клинически пациенты не имели признаков прогрессирования ХНА или острого отторжения графта. В гр. парикальцитола случаев смерти не зарегистрировано.

Заключение

Парикальцитол и кальцитриол в сопоставимых дозах обладают сравнимой эффективностью в лечении КРС и ХНА, однако в связи с высоким риском гиперкальциемических и гиперфосфатемических осложнений при приеме кальцитриола, парикальцитол имеет объективные преимущества в реальной клинической практике трансплантолога, нефролога или кардиолога.

Потребление витамина Д с мультивитаминами или продуктами питания принципиально имеет достаточно высокий уровень эффективности для профилактики и лечения КРС, ХНА, защиты и репарации тканей почки и миокарда. Витамин Д в лекарственной форме и в виде мультивитаминных или продуктов питания может позволить редуцировать прогрессирование КРС и ХНА в среднем на 38 %, будучи вовлеченным в различные патофизиологические каскады, включая воспаление, фиброз и репаративные механизмы, обеспечивающие функциональную и структурную сохранность почки и миокарда. Стимулированное увеличение экспрессии ЯРВД в клубочке и проксимальных отделах нефрона ведет к запуску быстрых негеномных механизмов без вовлечения ядра клетки, реализующихся в многоуровневой защите наиболее важной части нефрона с функциональной точки зрения, предотвращению воспаления, фиброза, апоптоза и стимуляции естественной регенерации и репарации органа. Нарастающая экспрессия ЯРВД в дистальных отделах нефрона ведет к реализации “медленных” геномных эффектов, поддерживающих репарацию и функциональную активность канальцев, а также регулирующих активность резидентных и “инкорпорированных” СПК.

Парикальцитол и кальцитриол в состоянии стимулировать рекрутинг и активность СПК различного происхождения (SP⁺ клетки и клетки костномозгового происхождения) с эффектами на различных уровнях естественной регенерации и репарации органа. До 67,9 % СПК обнаруживают среди интерстиция и фибробластоподобных клеток, и лишь 32 % — среди тубулярного эпителия. Данный компартмент почки следует считать своеобразной “нишей” для резидентных и “инкорпорированных”, в т.ч. циркулирующих СПК у человека. Предсердные и верхушечные сегменты миокарда также можно рассматривать как основную “нишу” СПК, экспрессирующих ЯРВД. Основными регуляторами репарации почки и миокарда необходимо признать СПК с костномозговым фенотипом, которые,

паракринным и аутокринным путями, управляют различными процессами репарации и регенерации на разных уровнях.

Особого внимания требуют SP⁺ клетки, среди которых есть как зрелые, так и СПК со следующими наиболее характерными антигенами CD24, CD29, CD44, CD133, CD105, CD31, sca-1 и рах2. Эта сторонняя популяция клеток представляет собой наиболее метаболически и функционально активную фракцию клеток, ответственных за репарацию органа и могут являться потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства с использованием фармакологических средств, цитокинов и факторов роста, с учетом высокой чувствительности данной категории клеток к активации ЯРВД. При использовании парикальцитола и кальцитриола отмечается двукратное увеличение SP⁺ клеток с костномозговым и мезенхимальным фенотипом, а также антигенами макрофагов и эндотелия, что свидетельствует о перераспределении СПК и активации процессов репарации ткани.

Витамин Д не подтвердил своей эффективности как инструмент для фармакологического управления МСК человека, однако проведенный анализ показал влияние витамина Д на некоторые процессы и функциональные свойства МСК, в частности процессы миграции МСК в ткань почки и миокарда, что подчеркивает необходимость проведения новых экспериментальных исследований с учетом мультифакториального влияния на СПК человека после трансплантации почки, принимая во внимание иммуносупрессивный и костномозговой эффекты циклоспорина. Витамин Д и активация ЯРВД подавляют тубулоинтерстициальную и неоинтимальную миграцию МСК в ткани почки, предотвращая явления ТИФ и ПТАС. Аспекты иерархической регуляции деятельности МСК в ткани почки и миокарда выяснить не удалось. Однако несомненным является факт “прекоммитированности” МСК в пользу фибробластоподобного фенотипа клеток, что может представлять серьезное препятствие для использования МСК как метода лечения ХПН или ХНА в связи с угрозой потенцирования процессов фиброобразования ткани.

Наиболее оптимальными схемами использования витамина Д у больных ХНА и КРС следует считать прием парикальцитола в дозе 2-4 мкг/сут. и поступление витамина Д с продуктами питания или мультивитаминами с оптимальной дозой не более 1800 МЕ/сут. и ограничением инсоляции таких пациентов из-за повышенного риска меланомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Высокодозная (до 6 мкг/сут.) лекарственная терапия витамином Д животного происхождения — кальцитриолом — показала высокую эффективность и низкую безопасность, связанную со значительным уровнем осложнений из-за нарушений минерального обмена.

Витамин Д, и в частности, парикальцитрол и кальцитриол, имеет большое количество так называемых “плейотропных” системных и местных эффектов в рамках кардиоренальной патофизиологической оси у пациентов после трансплантации почки, обеспечивая защиту, как почек, так и сердца у таких больных. Витамин Д требует повышенного внимания, как агент для профилактики и лечения КРС у больных ХНА в связи со способностью улуч-

шать сократительную способность миокарда (способствовал увеличению ФВ в среднем на 11,7 %) путем прямого влияния на сократительный аппарат КМЦ и редуцировать ФК ХСН в среднем на 17,4 %, не считая хороший собственный антигипертензивный эффект с нормализацией АД в среднем с поправкой на фоновую терапию — на 8,3 %, без статистически значимого влияния на ДАД, связанным в т.ч. с регуляцией на уровне РААС.

Литература

1. Bedi S, Vidyasagar A, Djamali A, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Chronic Allograft Tubulointerstitial Fibrosis. *Transplant Rev* 2008; 22: 1-5.
2. Cornell LD, Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 229-34.
3. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
4. Reinglas J, Haddad H, Davies RA, Mielinczuk L. Cardiorenal syndrome and heart failure. *Current opinion in cardiology* 2010; 25: 141-7.
5. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *JACC* 2008; 52(19): 1527-39.
6. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9): 1515-22.
7. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1413-8.
8. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 5: 603-11.
9. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1743-55.
10. Rienstra H, Boersema M, Onuta G, et al. Donor and recipient origin of mesenchymal and endothelial cells in chronic renal allograft remodeling. *Am J Transplant* 2009; 9: 463-72.
11. Bernardo ME, Locatelli F, Fibbe WE, et al. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment modality for tissue repair. *Hematopoietic Stem Cells VII. Ann N Y Acad Sci* 2009; 1176: 101-17.
12. Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; 166: 545-55.
13. Hillebrands JL, Onuta G, Rozing J, et al. Role of progenitor cells in transplant arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 1-8.
14. Iwatani H, Imai E. Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option? *J Nephrol* 2010; 23(02): 143-6.
15. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 795-804.
16. Reinders ME, Fibbe WE, Rabelink TJ, et al. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy in renal disease and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 17-24.
17. Li M, Batuman V. Vitamin D: a new hope for chronic kidney disease? *Kidney Int* 2009; 76: 1219-21.
18. Marcen R, Ponte B, Rodriguez-Mendiola N, et al. Vitamin D deficiency in kidney transplant recipients: risk factors and effects of vitamin D3 supplements. *Transplant Proceed* 2009; 41: 2388-90.
19. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-9.
20. Wu-Wong JR. Vitamin D receptor: a highly versatile nuclear receptor. *Kidney Int* 2007; 72: 237-9.
21. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, et al. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 431-7.
22. Valdivieso JM, Cannata-Andia J, Coll B, Fernandez E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1502-9.
23. Kazantzidis A, Bais AF, Zempila MM, et al. Calculations of the human vitamin D exposure from UV spectral measurements at three European stations. *Photochem Photobiol Sci* 2009; 8: 45-51.
24. Adorini L, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Prevention of chronic allograft rejection by vitamin D receptor agonists. *Immunol Lett* 2005; 100: 34-41.
25. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney International* 2003; 63: 1483-90.
26. Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, et al. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1434-9.
27. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney International* 2009; 76: 1248-57.
28. Druke TB, McCarron DA. Paricalcitol as Compared with Calcitriol in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 496-9.
29. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
30. Tishkoff DX, Nibelink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149(2): 558-64.
31. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff'07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-60.
32. Lin F, Moran A, Igarashi P, et al. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 1756-64.
33. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003; 112: 42-9.
34. Grimm PC, Nickerson P, Jeffery J, et al. Neointimal and tubulointerstitial infiltration by recipient mesenchymal cells in chronic renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2001; 345: 93-7.
35. Huls M, Russel FG, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 3-9.
36. Bubenicek P, Kautznerova D, Sotornik I, et al. Coronary calcium score in renal transplant recipients. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(1): 1-8.

Поступила 30/08-2010

Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди некоторых категорий жителей Пермского края

Н.С. Карпунина*, А.В. Туев, Г.Г. Гизатуллина

Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Росздрава. Пермь, Россия

Prevalence of behavioural cardiovascular risk factors in Perm Region population

N.S. Karpunina*, A.V. Tuev, G.G. Gizatullina

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. Изучить распространенность поведенческих факторов риска (ФР) среди различных категорий населения Пермского края.

Материал и методы. С помощью специального опросника анкетированы 1868 человек: 810 (42,3 %) мужчин на 36 территориях Пермского края. Средний возраст — 52,3±5,78 лет, лиц < 30 лет — 36 %, в возрасте 31-55 лет — 38,8 %, > 55 лет — 25,2 %.

Результаты. Большинство респондентов, мужчин и женщин, оценили собственное здоровье как удовлетворительное. Из 1868 участников опроса 70,5 % курили, 44,2 % вели неактивный образ жизни. Информированность граждан в отношении принципов рационального питания оставалась низкой: 70 % молодых людей никто не советовал изменить пищевые пристрастия. Врач, как источник совета по улучшению питания, был назван 7 % молодых респондентов и 26 % респондентов старшего возраста. Повышение артериального давления (АД) отмечено у 799 (42,8 %) человек. Опыт определения холестерина имеет почти половина опрошенных, однако его величину знал лишь каждый четвертый (26,6 %). Информированность о наличии гипергликемии была крайне низка: 10,2 % из всех лиц с повышением глюкозы крови были осведомлены об этом.

Заключение. Сохраняют актуальность модифицируемые ФР: физическая активность, курение, характер питания и употребление алкоголя. Крайне низкой остается осведомленность населения о здоровом образе жизни. Для преодоления сложившейся ситуации требуется активное участие медицинского персонала в просветительской работе и консультативной поддержке семьи с организацией в регионе широкой сети школ здоровья.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска, опросник, Пермский край.

Aim. To study the prevalence of behavioural risk factors (RFs) in the Perm Region population.

Material and methods. Across 36 areas of Perm Region, 1868 people (810 men, 42,3 %) participated in the questionnaire survey. Mean age of the respondents was 52,3±5,78 years; 36 % of the participants were aged under 30 years, 38,8 % — from 31 to 55 years, and 25,2 % — over 55 years.

Results. The majority of male and female respondents self-assessed their health as “satisfactory”. Prevalence of smoking and sedentary lifestyle was 70,5 % and 44,2 %, respectively. Health diet awareness was low; 70 % of young respondents reported never being advised on diet modification. Doctor, as a main source of information on healthy diet, was identified by 7 % and 26 % of the younger and older respondents, respectively. High blood pressure (BP) was registered in 700 participants (42,8 %). Almost 50 % of the respondents reported having their cholesterol measured, but cholesterol levels were known only by every fourth participant (26,6 %). Hyperglycemia awareness was very low, reaching only 10,2 % among all participants with high blood glucose levels.

Conclusion. Modifiable RFs, such as low physical activity, smoking, unhealthy diet, and alcohol, remain an important healthcare problem, together with low healthy lifestyle awareness. Active participation of local health professionals in health promotion, counseling, and education is necessary to tackle this problem.

Key words: Behavioural risk factors, questionnaire, Perm Region.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: karpuninapsma@mail.ru

Тел.: 8 (342) 226-67-78; 8-902-831-24-12

[Карпунина Н.С. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Туев А.В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, Гизатуллина Г.Г. — руководитель Краевого центра медицинской профилактики].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называют эпидемией XX столетия, которая, к сожалению, продолжается в XXI веке. В течение нескольких десятилетий ССЗ являются ведущей причиной смерти в индустриально развитых странах, в т.ч. в России, где от ССЗ ежегодно умирают ~ 1 млн. 200 тыс. человек, ~ 55 % общей смертности (ОС). Этот показатель в 2-4 раза выше, чем в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии, без тенденции к снижению [1].

Научной концепцией предупреждения ССЗ, связанных с атеросклерозом, стала концепция факторов риска (ФР), сформулированная в 1960-е годы [1]. В настоящее время известно > 200 ФР ССЗ, и ежегодно их число увеличивается. Из немодифицируемых ФР особое значение имеют пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез — раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников: инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная смерть (ВС) у мужчин < 55 лет и у женщин < 65 лет. Среди поддающихся изменению, наряду с биологическими характеристиками — дислипидемия (ДЛП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), актуальными представляются особенности образа жизни — курение, низкая физическая активность (НФА), абдоминальное ожирение (АО), злоупотребление алкоголем, низкий социальный и образовательный статус, психосоциальный стресс [1,2].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008г предупреждение ССЗ в клинической практике предусматривает как лекарственную терапию, так и изменение стиля жизни вне зависимости от степени (ст.) риска. В проспективных исследованиях показано, что комплексные меры по коррекции образа жизни способствуют снижению риска ССЗ до 40 %, что сопоставимо с эффективностью медикаментозного лечения [3,4].

В этой связи цель настоящего исследования — изучить распространенность поведенческих ФР ССЗ среди различных категорий населения Пермского края.

Материал и методы

В период 2006-2009 гг. на базе Пермского краевого центра медицинской профилактики проводилось социологическое исследование “Оценка уровня информированности населения, деятельности ЛПУ и службы МП по профилактике неинфекционных заболеваний”. Для сбора одномерных данных использовали специально разработанный опросник (37 вопросов). Вопросы отражали социально-демографический, экономический профили респондента, а также его субъективную оценку здоровья, особенности питания, осведомленность о наличии АГ, уровне холестерина (ХС) и глюкозы крови. Сведения о наличии повышенного артериального давления (АД), показатели общего ХС (ОХС) и глюкозы крови получали из ответов граждан на соответствующие вопросы анкеты. Стихийным образом (без определения четких критериев) были опрошены

1469 женщин и 1397 мужчин, отклик составил 72 % и 58 % соответственно. В результате в обработку вошли анкеты 1868 человек: 810 (42,3 %) мужчин из 36 территорий Пермского края, в т.ч. г. Перми. Средний возраст опрошенных — $52,3 \pm 5,78$ лет, лиц < 30 лет — 36 %, в возрасте 31-55 лет — 38,8 %, > 55 лет — 25,2 %. Групповое прямое анкетирование с использованием информационных анкет осуществляли в ходе визитов сотрудников Центра профилактики в учреждения высшего и среднего профессионального образования, на предприятия. Жителей пенсионного возраста опрашивали на очередном диспансерном осмотре путем индивидуального прямого анкетирования при помощи таких же анкет.

Результаты и обсуждение

В настоящей публикации представлен фрагмент исследования, посвященный оценке распространенности среди различных категорий населения Пермского края модифицируемых ФР, выбор которых обусловлен возможностью оптимизировать профилактику ССЗ. Установлено, что 67,9 % опрошенных проживали в городской местности. Большинство респондентов (47,1 %) имели среднее специальное образование, каждый четвертый — высшее, либо общее среднее (23,9 % и 26 % соответственно). Доля лиц с начальным образованием — 3 %. Большинство опрошенных (38,9 %) — служащие. Каждый четвертый (25,9 %) — рабочий, каждый шестой (15,6 %) — пенсионер. Почти 2/3 респондентов (62,6 %) состояли в официальном браке. Каждый пятый (19,2 %) никогда не был женат/замужем, каждый десятый (10,5 %) — разведен. Среднедушевой доход в семье 5-12 тыс. рублей отметила почти половина опрошенных (47,1 %). Значительна доля респондентов (39,4 %) с низким уровнем дохода (< 5 тыс. рублей на 1 члена семьи). Семей с уровнем дохода > 12 тыс. рублей на 1 члена — 13,5 %.

Согласно анкетным данным, субъективная оценка состояния здоровья представлена на рисунке 1. Большинство респондентов, мужчин и женщин, оценили собственное здоровье как удовлетворительное. Мужчины отличались тем, что среди них больше доля с крайними позициями оценки. Почти треть опрошенных имела хорошее здоровье, каждый десятый — плохое, доля лиц с очень хорошим здоровьем крайне мала — 2,1 %. Мнение о собственном здоровье менялось с возрастом. Если удовлетворительное здоровье отметили более половины молодых людей, то среди респондентов старшего возраста такие составляли только 8 %, тогда как лиц с плохим здоровьем среди них насчитывалось > 25 %.

Уровень дохода, как показало исследование, также был связан со здоровьем респондентов (рисунок 2): чем ниже был доход, тем больше доля лиц с “удовлетворительным” и “плохим” здоровьем.

Из 1868 участников опроса 70,5 % курили, среднесуточное потребление табака — 15,4 сигареты, стаж курильщика колебался от 1 г до 50 лет. При этом 66,8 % опрошенных изъявляли желание бросить курить.

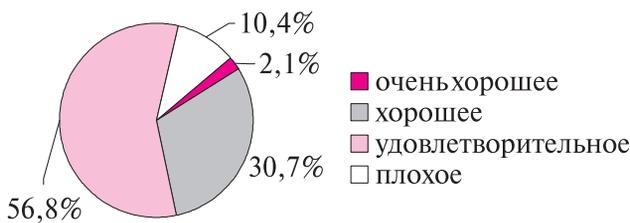


Рис. 1 Субъективная оценка респондентами собственного здоровья.

Следует отметить, что максимальную активность по борьбе с курением у своего родственника, особенно в молодом возрасте, проявляли члены семьи — в 40,7 % случаев именно они настоятельно советовали отказаться от курения; врач или другой медицинский работник давали аналогичный совет 33,3 % курильщиков преимущественно старшего возраста. Каждый шестой респондент (17,3 %) вообще не получал рекомендаций по этому поводу. Обращает также внимание, что врачи и родственники в 2,5 раза более активны по отношению к мужчинам; женщины в 14,9 % случаев получали советы от знакомых, а каждой четвертой за последний год вообще никто не давал советов по поводу отказа от курения.

При ответе на вопрос, касающийся ФА, 44,2 % выбрали “в основном сижу”, 32,6 % “много ходят”, только 9,5 % “занимаются тяжелой физической работой”. Максимальное количество людей, ведущих малоподвижный образ жизни, приходилось на возраст < 30 лет — 46,2 %. Женщины-респондентки в 2 раза менее активны в физическом плане, нежели мужчины. Среднесуточная продолжительность пеших прогулок равна 137,64 мин, причем, чем старше респонденты, тем меньше они ходили. Факт проживания в сельской местности увеличивал время ежедневных пеших прогулок до 161,1 мин. Обращает внимание, что в подавляющем большинстве случаев (70,3 %) никто не советовал населению увеличивать ФА.

При анализе блока вопросов, посвященных питанию и употреблению алкоголя, были получены следующие данные: большинство опрошенных (52,4 %) ели свежие фрукты 2-3 раза в нед., 26,7 % — 2-3 раза в мес., 18,6 % — ежедневно, 2,3 % — никогда. Ежедневно потреблять свежие фрукты могли преимущественно жители городов в возрасте ≤ 30 лет женского пола. Чем выше был уровень доходов, тем чаще респонденты включали фрукты в рацион питания. Аналогичная ситуация складывалась и в отношении потребления овощей, не считая картофеля. Что каса-

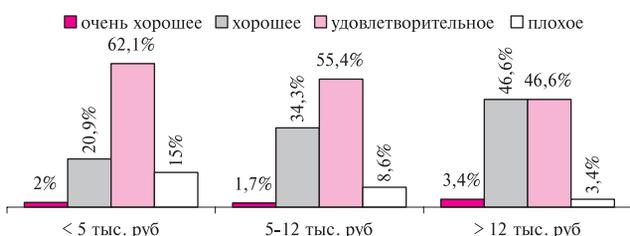


Рис. 2 Оценка собственного здоровья респондентами с разным доходом.

ется жиров, то жарить опрошенные предпочитали на растительном масле — 90,8 %, а есть хлеб со сливочным маслом — 67,7 %. Более половины респондентов (54,9 %) покупали молочную продукцию с низким содержанием жира (< 3,2 %), каждый шестой вообще не употреблял молоко и молочные продукты.

Информированность граждан в отношении принципов рационального питания оставалась низкой: 70 % молодых людей никто не советовал изменить пищевые пристрастия. Врач, как источник совета по улучшению питания, был назван 7 % молодых и 26 % респондентов старшего возраста.

На вопрос о частоте употребления алкоголя участники опроса ответили следующим образом: 52,8 % — изредка (по праздникам и особым случаям), 19,5 % — 2-3 раза в месяц, 8,5 % — 2-3 раза в нед., ежедневно — 0,9 %, никогда — 18,2 %. Объем потребления спиртных напитков за один прием, в среднем, составил 267 г: 328,2 г у мужчин, 205,8 у женщин; треть всех опрошенных предпочитала пиво, треть — крепкие алкогольные напитки и треть — некрепкие вина. С возрастом уменьшалось число потребителей пива и возрастало количество употреблявших крепкие алкогольные напитки.

В ходе опроса мужчин и женщин выявлены различия по количеству потребляемого алкоголя (рисунок 3). Большинство употребляли алкоголь по праздникам (“изредка”). Ежедневно и 2-3 раза в нед. выпивали преимущественно мужчины. Вкусовые пристрастия в зависимости от пола различались: мужчины чаще употребляли крепкие спиртные напитки — 58,6 %, на втором месте (46 %) — пиво. Среди женщин 2/3 предпочитали вино, пиво — 29 % опрошенных. Чем выше уровень дохода, тем чаще предпочтение отдавалось крепким спиртным напиткам. Доля непьющих среди мужчин и женщин была практически одинакова. Впечатляет тот факт, что 74,7 % участников опроса за последний год никто не советовал отказаться от употребления алкоголя; крайне низким оставалось участие медицинских работников в антиалкогольной пропаганде — только 6,8 % опрошенных (89 % мужчин и 58 % женщин) получали от них рекомендацию по отказу от приема спиртного.

Анализируя данные, касающиеся уровня АД, было установлено, что среднее АД по всей выборочной совокупности — 129,9/81,1 мм рт.ст.; повышением АД страдали 799 (42,8 %) респондентов. Информированность об уровне АД существенно менялась с возрастом (рисунок 4) и уровнем доходов — чем они выше, тем ниже была информированность. Почти треть (29,5 %) респондентов, участвовавших в опросе, получали в последние 2 нед. антигипертензивные препараты (АГП), причем их число уменьшалось по мере роста доходов. В возрасте < 30 лет препараты принимали 6,6 %, > 55 лет — 64,4 % пациентов.

Анализ крови на содержание ХС хотя бы раз в жизни выполняли 48,6 % опрошенных, в группе

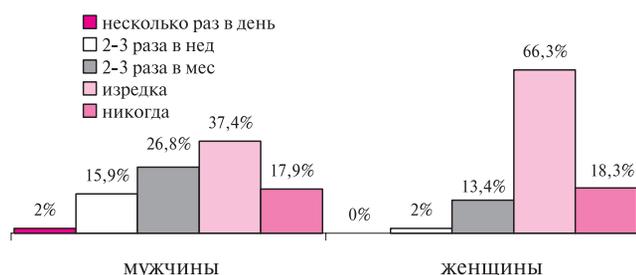


Рис. 3 Периодичность потребления респондентами спиртных напитков.

> 55 лет — 67,7 %, 31-55 лет — 56,7 %. У людей, проживающих в городах, а также имеющих более высокий уровень дохода, заинтересованность в исследовании этого показателя повышалась. Однако, несмотря на то, что опыт определения ХС имеет почти половина респондентов, знал его величину лишь каждый четвертый (26,6 %). Только 13 % респондентов слышали от медицинских работников, что у них повышенный уровень ХС.

Определение содержания глюкозы в сыворотке крови проводили 66,6 % опрошенных: 72,8 % — в возрасте 31-55 лет, 87,9 % > 55 лет. Знали о своем уровне глюкозы 40 % респондентов. Информированность о наличии гипергликемии была крайне низка: 10,2 % из всех лиц с повышением глюкозы крови осведомлены об этом.

В целом, несмотря на вышеописанные субъективные характеристики своего здоровья, на протяжении всего периода наблюдения > 58 % опрошенных утверждали, что ведут здоровый образ жизни, получая всю необходимую информацию в 28,4 % случаев — от друзей, родственников, сослуживцев. Не знали о возможных мерах профилактики АГ 56,2 %, Ож — 43,4 %, СД — 61,3 % опрошенных.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные, подтверждающие общероссийские тенденции [5,6]. По-прежнему, сохраняют актуальность такие модифицируемые ФР, как ФА, курение, характер питания и употребление алкоголя. Крайне низкой остается осведомленность населения

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 1: 4-9.
2. Камышанский О.А., Игнатова С.Т., Тренева Г.О. и др. Распространенность некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди студентов в зависимости от пола и уровня артериального давления. Кардиоваск тер профил 2008; 3: 83-8.
3. Cheng A, Braunstein JB, Dennison C. Risk for cardiovascular disease: using lifestyle changes and pharmacotherapy. Clin

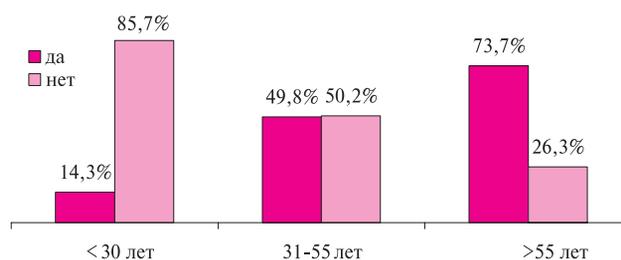


Рис. 4 Информированность о повышенном АД.

об особенностях здорового образа жизни, причем борьба с негативными привычками, в основном, ложится на плечи родственников, не находя поддержки в медицинской среде и средствах массовой информации. Обращает внимание практически полное отсутствие просветительской работы с молодежью, когда эффективность мер первичной профилактики может быть максимальной.

Выводы

Проведенное одномоментное, социологическое исследование констатирует высокую распространенность модифицируемых ФР среди различных категорий населения Пермского края: 70,5 % участников опроса курили, 44,2 % вели малоподвижный образ жизни; низкой оставалась осведомленность населения о принципах рационального питания; доля лиц, употреблявших алкоголь, составила > 80 %.

Заинтересованность и осведомленность граждан о показателях своего АД, глюкозы крови и ОХС остается на низком уровне.

С точки зрения опрошенных медицинские работники дают недостаточные разъяснения по принципам здорового образа жизни, борьбе с негативными привычками, особенно среди женщин репродуктивного возраста и лиц < 30 лет.

Для преодоления сложившейся ситуации требуется активное включение медицинского персонала в просветительскую работу и консультативную поддержку семьи с организацией в регионе школ здоровья.

Cardiol 2002; 5: 205-12.

4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364 (9438): 937-52.
5. Лазебник Л.Б., Гайнуллин Ш.М., Дроздов В.Н. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудоспособного населения г. Москвы. Сердце 2007; 1: 38-41.
6. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации последние десять лет. Что дальше? Сердце 2007; 3: 120-2.

Поступила 20/09-2011

Биохимические показатели, маркеры доклинического поражения стенки сонных артерий у пациентов с различной степенью сердечно-сосудистого риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007)

С.Ж. Уразалина*, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. Москва, Россия

Biochemical parameters and markers of preclinical pathology of carotid artery wall in patients with different levels of cardiovascular risk by the ESH/ESC scale (2003, 2007)

S.Zh. Urazalina*, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova, Yu.A. Karpov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Оценить значения биохимических маркеров сердечно-сосудистого риска (ССР), признаков поражения органов-мишеней (ПОМ): толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА) и величина индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) у пациентов с низким и умеренным риском.

Материал и методы. 600 человек в возрасте 30-65 лет (женщин — 445, мужчин — 155) с низким и средним ССР по шкале "SCORE" без заболеваний, связанных с атеросклерозом и сахарного диабета. Системы стратификации ССР: шкала "SCORE" и Рекомендации ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007); дуплексное сканирование СА с определением ТКИМ и выявления АСБ в СА, доплер-ЭхоКГ с вычислением ИММ ЛЖ; биохимические тесты: липидный спектр, глюкоза крови, сывороточный креатинин (Кр).

Результаты. Нарушение липидного обмена отмечалось во всех изучаемых группах (гр.). При сравнении величин изучаемых параметров достоверных различий между гр. в возрасте ≤ 45 лет не выявлено. В возрастных диапазонах 45-55 лет и ≥ 55 лет наблюдалась разница по параметру ТКИМ между гр. низкого и среднего риска: в возрасте 45-55 лет ($p=0,03$); в возрасте ≥ 55 лет ($p=0,01$).

Заключение. Доля лиц с отклонениями от нормы по показателям липидного обмена с высокой частотой наблюдалась во всех гр. риска независимо от возраста. Наличие АСБ в СА отмечалось во всех возрастных диапазонах как в гр. высокого, так и среднего риска. Между гр. средний риск — 1 АСБ и высокий риск — 1 АСБ достоверные различия по величине изучаемых параметров отсутствовали.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, группы риска, факторы риска, стратификация риска.

Aim. To study the levels of biochemical markers of cardiovascular risk (CVR) and the ultrasound-assessed target organ damage (TOD), such as intima-media thickness (IMT), atherosclerotic plaques (AP) in carotid arteries (CA), and left ventricular myocardial mass index (LVMMI), in patients with low and intermediate risk by the SCORE scale (ESH/ESC 2003, 2007).

Material. The study included 600 individuals aged 30-65 years (445 women, 155 men) with low and intermediate CVR by SCORE scale, without manifested atherosclerotic pathology or diabetes mellitus.

Methods. CVR was stratified by: SCORE scale and clinical recommendations by ESH/ESC (2003, 2007); duplex CA ultrasound, IMT and CA AP assessment; Doppler echocardiography with LVMMI calculation (Penn-cube method); blood biochemistry with lipid profile, blood glucose, and serum creatinine (Cr) level assessment.

Results. Dyslipidaemia was observed in all clinical groups; however, no significant differences between the groups

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: surazalina@mail.ru;

Тел: 8 985 264 28 49

[Уразалина С.Ж. (*контактное лицо) — докторант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы, Рогоза А.Н. — руководитель отдела новых методов исследования, Балахонова Т.В. — ведущий научный сотрудник отдела новых методов исследования, Карпов Ю.А. — директор, Кухарчук В.В. — руководитель отдела проблем атеросклероза, Бойцов С.А. — бывший руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы, ныне директор ФГУ ГНИЦ ПМ].

were observed for the participants aged ≤ 45 years. In participants aged 45-55 and ≥ 55 years, there was a statistically significant IMT difference between low and intermediate risk groups ($p=0,03$ and $0,01$, respectively).

Conclusion. The proportion of people with dyslipidaemia was high in all risk groups, regardless of age. CA AP were registered across all groups, regardless of risk level and age. No statistically significant differences were observed for the groups “intermediate risk, one AP” and “high risk, 1 AP”.

Key words: Cardiovascular risk, risk groups, risk factors, risk stratification.

Концепция выявления и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) лежит в основе стратегии профилактики смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. В 2003г группой экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) была разработана шкала SCORE [1], особенность которой состоит в том, что риск выражается посредством расчета абсолютной вероятности развития фатального сердечно-сосудистого события (ССС) в ближайшие 10 лет. Однако данная шкала не учитывает всю совокупность факторов риска (ФР) и поражение органов мишеней (ПОМ). В связи с этим для уточнения величины риска у исследуемой группы (гр.) пациентов была дополнительно применена система его стратификации с помощью шкалы Рекомендаций Европейского общества артериальной гипертензии (ЕОАГ)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2003, 2007). Такая шкала в отличие от SCORE учитывает ПОМ, наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний (АКС), что в свою очередь позволяет более точно оценить степень риска не только сердечно-сосудистой смерти, но и развития таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как мозговой инсульт (МИ) и инфаркт миокарда (ИМ) [2]. Шкала дает возможность определять величину риска у лиц с нормальным и высоко нормальным уровнем артериального давления (АД) в отличие от шкалы Рекомендаций Российского медицинского общества артериальной гипертензии (РМОАГ) (последний пересмотр 2010), основанной на системе стратификации риска Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009), но приемлемая только для лиц с артериальной гипертензией (АГ).

Результаты уточнения степени (ст.) риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) у людей, имеющих согласно шкале SCORE низкий или умеренный риск, изложены ранее [3]. После уточнения значений риска с учетом данных дуплексного сканирования сонных артерий (СА) и величины АД в гр. низкого риска осталось 36 %, в гр. среднего риска — 33 %, в гр. высокого риска перешел 31 % (более подробно результаты переклассифицирования представлены ниже). При этом возникает закономерный вопрос насколько различаются между собой вновь сформированные гр. по величине биохимических показателей и ст. ПОМ.

Цель исследования заключалась в оценке значений биохимических маркеров ССР, а также признаков ПОМ, определяемых с помощью ультразвуковых методов: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ),

наличие атеросклеротических бляшек (АБ) в СА и величина индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE после уточнения его величины по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007).

Материал и методы

Исследование выполняли в рамках реализации научно-исследовательской работы “Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов предупреждения, диагностики и лечения атеросклероза на примере ЗАО г. Москвы” (контракт между ФГУ “РКНПК” Минздравсоцразвития России и Департаментом науки и промышленной политики г. Москвы № 8/3-281н-10 от 27.05.2010 г.). В результате скрининга по величине ССР в 12 поликлиниках ЗАО г. Москвы отобраны 600 человек с низким и умеренным ССР по шкале SCORE. В исследование включали лиц > 30 лет, обратившихся за медицинской помощью к участковым терапевтам и согласившихся принять участие в исследовании. Критериями исключения служили доказанные ССЗ, связанные с атеросклерозом, а также сахарный диабет, сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, доказанные онкологические, психические заболевания и диффузные болезни соединительной ткани.

Всего в исследование были включены 445 женщин и 155 мужчин в возрасте 30-65 лет. При этом все женщины были разделены на 3 группы (гр.) с учетом возрастных физиологических процессов: ≤ 45 лет, 45-55 лет и ≥ 55 лет. Мужчины в свою очередь были разделены на 2 гр.: ≤ 47 лет и > 47 лет, где 47 лет — медиана значения возраста в данной выборке.

Стратификация ССР.

Скрининг пациентов проводился участковыми терапевтами поликлиник по шкале SCORE. Уточнялась величина ССР с помощью системы стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) (рисунок 1). С помощью этой таблицы все пациенты в зависимости от уровня АД, наличия ФР, ПОМ и АКС могут быть отнесены к одной из 4 гр. риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. Термин “дополнительный” в данной системе используется для того, чтобы подчеркнуть, что ССР у пациентов с АГ всегда выше, чем в среднестатистической популяции.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании лица с низким и умеренным риском по шкале SCORE были объединены в одну гр. (риск ≤ 5 %). После переклассифицирования же по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) понятия низкий и средний риск рассматривались отдельно. Для уточнения величины риска использовалась редакция Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК 2007, поскольку в отличие от ее последней версии 2009 она дает возможность учитывать факт наличия высокого нормального АД, значимо влияющего на величину риска.

ФР, ПОМ и ССЗ	АД (мм рт. ст.)				
	Нормальное АД 120-129/80-84	Высокое нормальное 130 — 139/85 -89	АГ 1 ст 140 — 159/90 — 99	АГ 2 ст 160 — 179/100 — 109	АГ 3 ст ≥ 180/110
Нет	Среднепопуляционный	Среднепопуляционный	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 ФР	Низкий доп. риск	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥ 3 ФР, ПОМ, МС или СД	Средний доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

Рис. 1 Система стратификации риска согласно Рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007).

Инструментальные методы исследования.

1. Дуплексное сканирование СА проводили на аппаратах Philips IE33 и Philips iU22 линейным датчиком 9-11МГц с определением ТКИМ (норма < 0,9 мм согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007)), наличия и структуры АСБ в СА в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [4]. При этом применяли следующий протокол исследования:

– сканирование в В-режиме общей СА (ОСА) от устья до области бифуркации, внутренней (ВСА) и наружной (НСА) СА в поперечном и продольном сечениях; исследование этих артерий проводилось в импульсно-волновом доплеровском режиме и в режиме цветового доплеровского картирования для выявления АСБ;

– сканирование дистального отдела ОСА (1-2 см) с обеих сторон в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (переднезадней и латеральной) в В-режиме при синхронизации изображения с ЭКГ для оценки ТКИМ;

– измерение среднего показателя ТКИМ дальней от датчика стенки в 3 сердечных циклах (из полученных 3 измерений с каждой стороны выбиралось максимальное); измерение ТКИМ производилось в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения Q-lab (Philips); в протоколе отражали три значения ТКИМ — справа, слева и среднее (среднее арифметическое из первых двух).

2. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips IE33 в В- и М-режимах секторальным датчиком (2,5 МГц) с определением ИММЛЖ. ИММЛЖ вычислялся по формуле Пенн-куб (Deverix RV, et al, 1977) [5]: $ИММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + ТМЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$, где *ТМЖП* — толщина передней стенки в диастолу, *ЗСЛЖ* — толщина задней стенки ЛЖ

$$ИММЛЖ = \frac{ММЛЖ}{S \text{ поверхности тела}}$$

где *S* — площадь поверхности тела.

За норму принято ≤125 г/м² у мужчин и ≤ 110 г/м² у женщин.

Биохимические тесты:

- Липидный спектр: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ).
- Глюкоза плазмы натощак глюкозооксидантным методом.
- Сывороточный креатинин (Кр) определялся фотометрическим методом Яффе.
- Клиренс Кр (ККр) по формуле Кокрофта-Гаулта ((140-возраст) × вес) / (0,814 × концентрация Кр), норма >60 мл/мин.

Оценивали факты неблагоприятного семейного анамнеза по ССЗ и курения, измерялась окружность талии (ОТ,

см) и вычисляли индекс массы тела (ИМТ), а также определяли факт наличия или отсутствия метаболического сердечно-сосудистого синдрома (МС) по критериям Всероссийского научного общества кардиологов и РМОАГ (2009).

В исследовании использовались нормативные значения параметров, предлагаемые Рекомендациями ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007).

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Данные представлены в виде $M \pm SD$ и частоты отклонения от нормы в “%”. Сравнительный анализ количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манн-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения пропорций использовался точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 445 женщин и 155 мужчин с низким и умеренным риском согласно шкале SCORE. Характеристика факторов ССР пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался — $50 \pm 6,8$ и $48 \pm 7,5$ лет ($p = 0,62$). В обеих гр. преобладали лица с избыточной МТ, т. к. повышенные ИМТ > 25 кг/м² наблюдалось в обеих гр. — 75 % и 75 % ($p = 0,52$). Доля лиц с отклонениями от нормы по показателю ОТ у женщин достоверно больше, чем у мужчин — 47 % и 22 %, соответственно ($p = 0,001$), однако различий в частоте выявления МС не получено — 43 % и 46 % ($p = 0,56$).

Средний уровень ОХС у женщин и мужчин был практически одинаковым — $5,9 \pm 1,1$ и $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л ($p = 0,52$). При этом ни в уровне, ни в частоте отклонения от нормы как ХС ЛНП — 64 % и 61 % ($p = 0,34$), так и ХС ЛВП — 35 % и 24 % ($p = 0,61$) достоверных различий не выявлено. Однако средние значения уровня ТГ — $1,48 \pm 0,65$ и $1,79 \pm 0,93$ ммоль/л ($p = 0,001$) и частота отклонения от нормы были достоверно выше в мужской популяции — 45 % и 28 % ($p = 0,001$). Повышение уровня глюкозы в крови натощак в изучаемой выборке имело место лишь у небольшого числа лиц — 7 % и 4 %.

Курящих в гр. мужчин, как и ожидалось, оказалось достоверно больше, чем в гр. женщин — 45 % и 16 % ($p = 0,00001$). Также достоверно чаще у мужчин имел место неблагоприятный анамнез по ССЗ — 14 % и 39 % ($p = 0,00001$).

Таблица 1

Средние значения факторов ССР и частота их отклонения от нормы у пациентов с низким и средним риском по шкале SCORE, включенных в исследование

Факторы риска	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		P
	средние значения	%*	средние значения	%	
Возраст, лет	50 ±6,8		48±7,5		0,62
ИМТ, кг/м ²	29 ±5,5	75	29±4,0	75	0,52
ОТ, см	89,9 ±12,6	47	92±10,7	22	0,001
ОХС, ммоль/л	5,9 ±1,1	73	5,7±1,2	67	0,52
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 ±0,87	64	3,52±0,95	61	0,34
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44±0,33	35	1,23±0,38	24	0,61
ТГ, ммоль/л	1,48±0,65	28	1,79±0,93	45	0,001
глюкоза крови, ммоль/л	5,1 ± 0,7	7	5,1±0,8	4	0,22
курение, %	16 %		45 %		0,0001
семейный анамнез, %	14 %		39 %		0,00001
МС, %	43 %		46 %		0,56

Примечание: * доля лиц с отклонением уровня данного показателя от нормы в %; p — различие в % отклонения от нормы между группами по точному критерию Фишера.

Таблица 2

Распределение пациентов по гр. ССР согласно шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) с учетом пола и уровня АД

	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		Всего (n=600)	
	n	%*	n	%	n	%
Низкий риск	n=169	38	n=45	29	n=214	36
АГ	12	7	4	9	16	7
высокое нормальное АД	30	18	12	27	42	20
нормальное АД	127	75	29	64	156	73
Средний риск	n=145	33	n=56	36	n=201	33
АГ	24	16	9	16	33	16
высокое нормальное АД	0	----	0	----	0	----
нормальное АД	121	84	47	84	168	84
Высокий риск	n=131	29	n=54	35	n=185	31
АГ	74	56	31	57	105	57
высокое нормальное АД	57	44	23	43	80	43
нормальное АД	0	----	0	----	0	----

Примечание: * доля лиц (%) от количества пациентов внутри групп мужчин и женщин, а также общего числа лиц с разной величиной риска.

Результаты уточнения величины ССР у данных пациентов с помощью шкалы ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) с учетом ПОМ, оцениваемых с применением данных дуплексного сканирования СА представлены в таблице 2.

В результате уточнения величины риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) с применением данных дуплексного сканирования СА и показателей АД пациенты распределились по гр. ССР в следующем соотношении. Как уже указывалось выше, в гр. низкого риска осталось 36 % пациентов (n=214 из 600), при этом женщин — 38 % (n=169 из 445), мужчин — 29 % (n=45 из 155); в гр. среднего риска оказалось 33 % (n=201 из 600), при этом женщин — 33 % (n=145 из 445) а мужчин — 36 % (n=56 из 155); в гр. высокого риска были переведены 185 (31 %) человек из 600, из них женщин

— 29 % (n=131 из 445), мужчин — 35 % (n=54 из 155). Суммарно по этой шкале в гр. низкого и среднего риска преобладали лица с нормальным АД -73 % и 84 %, соответственно, а в гр. высокого риска — лица с АГ (57 %) и высоким нормальным АД (43 %).

В результате разделения женщин с учетом возрастных физиологических процессов (≤45 лет, 45-55 лет и ≥55 лет), а мужчины по принципу ≤47 лет и >47 лет сформировались соответствующие гр. Изучали биохимические параметры, величину ТКИМ, наличие АСБ в СА, ИММЛЖ у всех исследуемых пациентов. Полученные данные в виде частоты отклонения от нормы представлены в таблицах 3 и 4.

Повышение ИМТ наблюдалось во всех изучаемых гр. женщин — от 58 % в младшей возрастной гр. высокого риска до 88 % в средней возрастной гр. среднего

Таблица 3

Частота отклонения от нормы (%) изучаемых параметров у женщин (n=445) после уточнения величины риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) в различных возрастных диапазонах

Параметры	Низкий риск (n= 169)			Средний риск (n=145)			Высокий риск (n=131)		
	≤45 n=71	45-55 n=75	≥55 n=23	≤45 n=22	45-55 n=76	≥55 n=47	≤45 n=12	45-55 n=67	≥55 n=52
ИМТ, кг/м ²	62	78	78	82	88	68	58	85	86
ОХС, ммоль/л	62	74	83	77	86	87	44	80	82
ТГ, ммоль/л	15	28	22	32	34	21	25	39	32
ХС ЛНП, ммоль/л	58	71	82	86	80	83	50	70	79
ХС ЛВП, ммоль/л	4	3	8	22	8	6	8	6	6
глюкоза, ммоль/л	3	9	8	13	14	8	8	18	17
МК, мг/мл	6	14	9	9	19	12	16	13	15
ККр, мл/мин	0	0	0	0	0	2	0	0	1
ТКИМ, мм	0	0	0	0	0	4	8	4	19
наличие АСБ	0	0	0	77	87	87	100	100	100
ИММЛЖ, г/м ²	0	0	8	0	25	28	11	25	38

Таблица 4

Частота отклонения от нормы (%) изучаемых параметров у мужчин (n=155) после уточнения величины риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) в различных возрастных диапазонах

Параметры	Низкий риск (n= 46)		Средний риск (n=56)		Высокий риск (n=53)	
	≤47 (n=31)	>47 (n=15)	≤47 (n=23)	>47 (n=33)	≤47 (n=18)	>47 (n=35)
ИМТ, кг/м ²	71	73	87	79	88	85
ОХС, ммоль/л	61	53	87	69	88	71
ТГ, ммоль/л	38	60	43	33	77	40
ХС ЛНП, ммоль/л	33	67	78	66	77	68
ХС ЛВП, ммоль/л	22	40	39	24	27	8
глюкоза, ммоль/л	6	6	9	21	5	11
МК, мг/мл	26	6	17	12	33	11
ККр, мл/мин	0	0	0	3	0	3
ТКИМ, мм	0	0	3	4	14	16
наличие АСБ	0	0	78	97	100	100
ИММЛЖ, г/м ²	0	13	4	17	11	20

риска. Нарушение липидного обмена также отмечали во всех изучаемых гр. с достаточно высоким процентом лиц с отклонениями от нормы показателей липидного обмена. Доля лиц с повышенным уровнем ОХС была наибольшей (88 %) в гр. женщин среднего риска в возрасте 45-55 лет. В то же время наименьшее количество лиц (44 %) с повышенным по сравнению с нормой уровнем ОХС было в младшей возрастной гр. высокого риска. Максимальное число женщин с повышенным уровнем ТГ было в гр. 45-55 лет высокого риска.

Пациентки с превышением нормативных значений глюкозы и мочевого кислоты (МК) встречались во всех изучаемых гр., но с небольшой частотой: максимально — 18 % для глюкозы в гр. женщин 45-55 лет высокого риска, а для МК — 19 % в гр. женщин этого же возрастного диапазона, но среднего риска.

Проведен сравнительный анализ частоты отклонения от нормы изучаемых параметров с примене-

нием точного критерия Фишера между гр. риска в различных возрастных диапазонах, который показал достоверные различия по следующим параметрам:

В возрасте ≤ 45 лет — доля лиц с отклонениями от нормы уровня ХС ЛНП в гр. среднего риска была больше, чем в гр. низкого (p=0,01) и высокого риска (p=0,03).

В возрасте 45-55 лет — АСБ выявлялись в гр. высокого риска чаще, чем в гр. среднего риска (p=0,001).

В возрасте ≥55 лет:

— количество лиц с повышенной ТКИМ и наличием АСБ в СА в гр. высокого риска было больше, чем в гр. среднего риска (p=0,02);

— повышение параметра ИММЛЖ относительно нормативных значений в гр. высокого риска встречалось чаще, чем в гр. низкого риска (p=0,007).

Следует подчеркнуть, что статистически достоверных различий в частоте отклонения от нормы биохимических показателей, кроме ХС ЛНП между гр. риска в аналогичных возрастных диапазонах не выявлено.

Необходимо отдельно отметить, что увеличение ТКИМ имело место в основном в гр. высокого риска и с наибольшей частотой в возрасте ≥ 55 лет (19 %). В гр. среднего риска наблюдалось небольшое количество лиц с повышенным значением ТКИМ — только в гр. ≥ 55 лет (4 %). В то же время АСБ в гр. низкого риска не обнаружили ни в одном возрастном диапазоне. Но в гр. среднего риска АСБ в СА выявлялись во всех возрастных диапазонах и с большой частотой — 77 %, 87 % и 87 %, соответственно, а в гр. высокого риска во всех 100 %. Вероятно, это связано с тем, что увеличение ТКИМ является достаточно неспецифичным в отношении атеросклероза процессом. Диффузное утолщение КИМ может инициироваться накоплением в ней многих гомологичных и гетерологичных белков, присутствующих в крови, а также лекарственных препаратов, бактерий, вирусов и ксенобиотиков. Формирование же АСБ является процессом специфичным, при котором своеобразным биологическим «фильтром» в крови становятся ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС ЛНП, которые многие клетки не могут поглотить, поскольку протеин апоА-100 не сформировал на их поверхности специфических лиганд [6].

Другим важным маркером ПОМ служит такой показатель, как ИММЛЖ. Необходимо отметить, что если лица с повышенным значением ТКИМ выявлялись в основном в гр. высокого риска, то лица с увеличенным относительно нормы ИММЛЖ встречались как в гр. низкого, так и среднего риска в основном в старшем возрастном диапазоне: 8 %, 28 % и 38 % соответственно.

В гр. мужчин, как и в гр. женщин, преобладали лица с избыточной МТ (количество лиц с отклонениями от нормы ИМТ было высоким во всех гр. риска независимо от возраста). Доля лиц с отклонениями от нормы по показателям липидного обмена также была высокой во всех гр. в обоих возрастных диапазонах. При сравнительном анализе частоты отклонения от нормы изучаемых параметров между гр. риска в различных возрастных диапазонах с применением точного критерия Фишера получены следующие особенности и достоверные различия:

В гр. ≤ 47 лет:

- доля лиц с повышенными относительно нормативных величин содержанием ОХС в гр. низкого, среднего и высокого риска составили 61 %, 87 % и 88 %, соответственно, а ХС ЛНП — 33 %, 78 % и 77 %, соответственно; при этом в гр. низкого риска доля лиц с повышенными значениями ОХС или ХС ЛНП была меньше, чем в гр. среднего и высокого риска ($p=0,03$; $p=0,001$); различия между гр. среднего и высокого риска отсутствовали;



Рис. 2 Сравнительный анализ параметра ТКИМ в различных возрастных диапазонах в гр. низкий риск и средний риск у лиц с нормальным АД.

- доля лиц с отклонениями от нормы уровня ТГ в гр. высокого риска встречалась чаще, чем в гр. низкого — 77 % и 38 %, соответственно ($p=0,008$) и среднего риска — 77 % и 43 %, соответственно ($p=0,02$);

- частота лиц с повышенной ТКИМ в гр. низкого риска была достоверно ниже, чем в гр. высокого риска ($p=0,04$);

- частота лиц с повышенным ИММЛЖ в гр. низкого риска была ниже, чем в гр. среднего ($p=0,02$) и высокого ($p=0,01$) риска. Статистически значимых различий по данному показателю между гр. среднего и высокого риска не выявлено.

АСБ СА в гр. низкого риска в этом возрастном диапазоне не определялись, в гр. среднего риска обнаруживались у 78 %, а у лиц высокого риска в 100 %, при этом различие между гр. среднего и высокого риска было недостоверным ($p>0,05$).

В возрасте > 47 лет статистически значимое различие отмечалось только в отношении частоты отклонения от нормы уровня ХС ЛВП между гр. низкого и высокого риска — 40 % и 8 % ($p=0,01$). По другим изучаемым параметрам статистически значимые различия отсутствовали.

Следует отметить, что частота отклонений от нормы величин ТКИМ и ИММЛЖ, также как и в гр. женщин, старшей возрастной категории была больше, чем младшей ($p<0,05$). Преобладание лиц с увеличенными относительно нормативных значений ТКИМ, ИММЛЖ в старшем возрастном диапазоне в определенной мере связано с инволюционными процессами в организме, сопровождающимися увеличением жесткости артериальной стенки, развитием гипертрофии миокарда, которые в свою очередь являются проявлением адаптивного ремоделирования сердца и сосудов в процессе старения [7,8].

Поскольку выборка женской популяции представлена большей численностью, чем мужская, детальный сравнительный анализ между гр. проводился именно в гр. женщин. Согласно шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) стратификация ССР проводилась с учетом уровня АД. Пациентки с нормальным уровнем АД в процессе переклассификации ст. риска оказались как в гр. низкого (75 %), так и в гр. среднего (83 %) риска. При этом в гр. низкого риска остались лица с наличием всего одного или двух ФР, наиболее часто встречающимися

среди них были: повышение уровня ЛНП (92 %), абдоминальное ожирение (АО) (78 %) и курение (22 %). К гр. среднего риска были отнесены лица с нормальным уровнем АД, но с признаками ПОМ в виде наличия АСБ в СА, которые обнаружили в 99 % случаев. Проведено сравнение величин изучаемых параметров по U критерию Манна-Уитни между данными гр. в различных возрастных категориях. При этом достоверной разницы между гр. в возрасте “≤45 лет” не выявлено. В возрастных диапазонах “45-55 лет” и ≥55 лет наблюдалась достоверное различие по параметру ТКИМ (рисунок 2):

- В возрасте 45-55 лет между гр. низкого риска [0,57(0,54-0,63)] и среднего риска [0,60(0,55-0,67)], (p=0,03).
- В возрасте ≥55 лет также между гр. низкого риска [0,60(0,55-0,73)] и среднего риска [0,66(0,58-0,74)], (p=0,01).

Следует добавить, что достоверных различий по величине биохимических параметров между данными гр. не отмечалось.

Пациентки с одной АСБ в СА были отнесены как к гр. среднего риска (n=49), так и к гр. высокого риска (n=34). При этом в гр. среднего риска оказались, как упоминалось выше, лица с нормальным уровнем АД, но с наличием АСБ в СА, из них у 33 % имела место одна АСБ (среднее значение суммарного стеноза СА = 20±7,9). В гр. высокого риска были переведены лица с высоким нормальным АД или с АГ и с признаками ПОМ в виде наличия АСБ в СА, которые отмечались в 100 % случаев, из них лиц с одной АСБ было 26 % (среднее значение суммарного стеноза СА = 22±7,2). При сравнении величин изучаемых параметров в исследуемых гр. получено достоверное различие только по систолическому и диастолическому АД (САД и ДАД) (p=0,0001), что закономерно, т. к. гр. высокого риска составили пациенты, как сказано выше, либо с высоким нормальным АД (43 %), либо с АГ (57 %), в то время как гр. среднего риска в основном составили лица с нормальным АД (84 %). Следует подчеркнуть, что достоверные различия по другим показателям между исследуемыми гр. отсутствовали.

Лица с высоким нормальным уровнем АД и с АГ были отнесены как к гр. низкого (n=42), так и к гр.

высокого (n=131) риска. В гр. низкого риска остались пациентки либо без ФР, либо с одним ФР, в то время как в гр. высокого риска, как указывалось выше, переведены лица с признаками ПОМ в виде наличия АСБ в СА, из них у 26 % (n=34) обнаружена только одна АСБ. При сравнении величин изучаемых параметров между гр. низкого риска с высоким нормальным уровнем АД и с АГ (n=42) и высокого риска с одной АСБ (n=34) статистически значимых различий не получено ни по одному из параметров. Отсюда возникает вопрос, насколько целесообразным является перевод в гр. высокого ССР пациентов с одной АСБ в СА с минимальным процентом стенозирования?!

Заключение

У пациентов низкого и умеренного риска по шкале SCORE после уточнения величины риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) выявлено:

- доля лиц с отклонениями от нормы по показателям липидного обмена с высокой частотой наблюдалась во всех гр. риска независимо от возраста — от 44 % уровня ОХС в младшей возрастной гр. высокого риска до 88 % в возрасте 45-55 лет среднего риска;
- лица с повышенными относительно нормы значениями ТКИМ с небольшой частотой встречались в гр. высокого риска во всех возрастных диапазонах — от 8 % до 19 %, а в гр. среднего риска — только в старшей возрастной категории (4 %). В то время как наличие АСБ в СА с высокой частотой отмечали во всех возрастных диапазонах, как в гр. высокого (100 %), так и в гр. среднего от 77 % до 97 % риска;
- при сравнительном анализе величин изучаемых параметров между гр. женщин с нормальным АД низкого риска (n=127) и нормальным АД среднего риска (n=121) достоверное различие получено по показателю ТКИМ в возрасте 45-55 лет (p=0,03), ≥55 лет (p=0,01);
- при сравнении величин изучаемых параметров между гр. среднего риска с одной АСБ в СА (n=49) и высокого риска с одной АСБ в СА (n=34) статистически достоверные различия отсутствовали (p>0,05).

Литература

1. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
2. ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertens* 2007; 25:1105-87.
3. Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Бойцов С.А. и др. Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007). *Кардиоваск тер профилактика* 2011; 4: 14-20.
4. Stein JI, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2): 93-111.
5. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *JACC* 1995; 25(4): 885-94.
6. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. М: “Алтус” 2002; 730 с.
7. Lurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. On behalf of European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
8. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490-7.

Поступила 02/06-2011

Тактика выявления и лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

И.В. Сергиенко*, С.Ж. Уразалина, В.В. Кухарчук, Ю.А. Карпов

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Identification and treatment of patients with high cardiovascular risk

I.V. Sergienko*, S.Zh. Urazalina, V.V. Kukharchuk, Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Провести дополнительную оценку сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов, предварительно отнесенных к группам низкого и умеренного риска по шкале SCORE с применением шкалы Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) для выявления лиц с высоким ССР, а также определить эффективность препарата аторвастатина в коррекции показателей липидного профиля у этой категории пациентов.

Материал и методы. В 12 поликлиниках ЗАО г. Москвы у пациентов, обратившихся по любому поводу к участковому терапевту, определяли риск развития сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE. Включены 600 чел. с низким и умеренным ССР. Согласно дизайну исследования пациенты обследовались в Кардиологическом центре через 1 мес. после обращения к участковому терапевту. Всем больным выполняли Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ), наличия атеросклеротических бляшек (АБ); компьютерную сфигмографию с автоматическим вычислением плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (СПВпл). Также всем выполнен общий и биохимический анализы крови с липидным спектром.

Результаты. Частота выявления АБ составила 59%, а утолщение КИМ > 0,9 мм было обнаружено только в 5% случаев, что свидетельствует о незначительном вкладе в величину риска такого параметра, как толщина КИМ. Общее количество пациентов с признаками доклинического поражения артериальной стенки составило 337 (56%). Результаты исследования показали, что наличие субклинического атеросклероза само по себе является фактором риска (ФР).

Заключение. Результаты позволили рекомендовать использовать показатель субклинического атеросклероза, определяемого при дуплексном сканировании брахицефальных артерий для стратификации риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз, аторвастатин.

Aim. To perform an additional assessment of cardiovascular risk (CVR) levels in patients with low and moderate risk by SCORE scale (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, 2003, 2007), in order to identify the individuals with high CVR; to study the effectiveness of Liptonorm (atorvastatin) in lipid profile correction among these patients.

Material and methods. At 12 polyclinics (Moscow City, Western Autonomic City District), all patients visiting GPs were examined, with SCORE CVR levels assessed. The study included 600 patients with low and moderate risk. Additional examination at the Russian Cardiology Scientific and Clinical Centre took place one month later. All participants underwent duplex ultrasound of carotid arteries, with intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaque (AP) assessment; computed sphygmography and automatic assessment of brachial-ankle pulse wave velocity (PWVba); blood assay and lipid profile assessment.

Results. AP prevalence was 59 % (358 patients out of 600), while the prevalence of IMT increase >0,9 mm was only 5 % (28/600), which suggested a modest impact of IMT on total CVR. Pre-clinical arterial wall pathology was registered in 337 participants (56 %). The results obtained support the role of subclinical atherosclerosis as an independent risk factor (RF).

Conclusion. Subclinical atherosclerosis diagnostics with duplex ultrasound of brachiocephalic arteries could be recommended for risk stratification.

Key words: Cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis, atorvastatin.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: igorcardio@mail.ru

Тел.: (495)141-72-86

[Сергиенко И.В. (*контактное лицо) – с.н.с отдела проблем атеросклероза, Уразалина С.Ж. – докторант отдела новых методов исследования, Кухарчук В.В. – руководитель отдела проблем атеросклероза, Карпов Ю.А. – руководитель отдела ангиологии, заместитель Генерального директора].

С конца 40-х годов 20 века в клиническую и научную практику введена концепция факторов риска (ФР), которая является общепринятой. В настоящее время оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) является необходимым условием выявления лиц с высокой вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в ближайшие 5-10 лет. Разработаны десятки специальных шкал для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основанных на общепринятых ФР, таких как пол, возраст, курение, уровни общего холестерина крови (ОХС), артериального давления (АД). В 2003г группой экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) и специалистов из других европейских обществ была представлена шкала SCORE (Systemic coronary risk evaluation) для оценки суммарного ССР [1]. Особенность этой модели состоит в том, что ССР определяется посредством расчета абсолютной вероятности развития фатального СССР в ближайшие 10 лет. При этом суммарный ССР может быть определен при относительно простом скрининговом обследовании, используя стандартные исследования. Недостатком данной шкалы является то, что она применима лишь для лиц, не имеющих доказанного атеросклероза, и не учитывает всю совокупность ФР, а также поражение органов-мишеней (ПОМ). В связи с этим для уточнения степени (ст.) риска дополнительно применяется шкала Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и ЕОК (2003, 2007) [2]. В этой системе стратификации риска, в отличие от шкалы SCORE помимо общепринятых ФР предлагается использовать параметры, характеризующие состояние артериальной стенки: толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АБ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и скорость пульсовой волны (СПВ), а также наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний (АКС), что позволяет более точно оценивать риск.

Несомненным является факт, что пациенты с высоким ССР должны быть подвергнуты активной медикаментозной коррекции. В последние десятилетия статины заняли прочное лидирующее положение среди препаратов, применяемых для профилактики и лечения ССЗ.

Цель — дополнительная оценка величины ССР у пациентов, предварительно отнесенных к группам (гр.) низкого и умеренного риска по шкале SCORE с применением шкалы Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) для выявления лиц с высоким ССР; также определить эффективность препарата аторвастатин (Липтонорм, Фармстандарт, Россия) в коррекции показателей липидного профиля у этой категории пациентов.

Материал и методы

Эта работа является частью исследования «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений», целью которого является создание комплексного подхода к профилактике, диагностике и терапии ССЗ, связанных с атеросклерозом и его осложнениями. Работа проводится ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России совместно с лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ) г. Москвы.

В исследование включены 2400 пациентов, которые были разделены на две гр. — гр. А (n=1200), активного наблюдения и гр. Б (n=1200), стандартного наблюдения. Каждая из гр. была разделена на 3 подгруппы — здоровые лица, пациенты с ≥ 2 ФР ССЗ и гр. больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты гр. В проходят обследование в ЛПУ. Пациентам гр. А в ФГУ РКНПК проводятся такие исследования, как дуплексное сканирование сонных артерий (ДС СА), оценка кальциевого индекса коронарных артерий (КА) методом мультиспиральной компьютерной томографии (части пациентов), оценка жесткости артерий методом компьютерной сфигмографии (КС), оценка функции эндотелия сосудов, биохимические тесты с оценкой развернутого липидного профиля, апопротеинов, высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ), модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), фосфолипазы А2. Те больные, которым показана гиполипидемическая терапия обеспечиваются аторвастатином отечественного производства (Липтонорм).

В настоящей статье публикуются данные обследования здоровых лиц и пациентов с ≥ 2 ФР ССЗ, т.е. лиц с низким и умеренным ССР по шкале SCORE. Гипотезой данного исследования стало предположение о том, что использование дополнительных методов обследования у указанной категории пациентов и выявленный с их помощью «доклинический» атеросклероз требуют перевода этих больных в более высокую категорию ССР.

Работа выполнена в рамках реализации НИР «Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов предупреждения, диагностики и лечения атеросклероза на примере ЗАО г. Москвы» (контракт между ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ и Департаментом науки и промышленной политики г. Москвы №8/3-281н-10 от 27.05.2010 г.).

В 12 поликлиниках Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы у пациентов, обратившихся по любому поводу к участковому терапевту, проводили определение риска развития ССЗ по шкале SCORE. В настоящий анализ не включали больных ИБС или СД, т.к. в этом случае использование шкалы SCORE неправомерно.

Критерии включения в исследование — наличие низкого и умеренного риска по шкале SCORE у лиц > 30 лет, которые обратились за медицинской помощью к участковым терапевтам по поводу разных заболеваний и дали согласие участвовать в исследовании.

Критерии исключения: диагностированные ССЗ, связанные с атеросклерозом, СД, сердечная (СН), почечная (ПН), дыхательная (ДН) и печеночная недостаточность, онкологические, психические заболевания и диффузная патология соединительной ткани.

Таблица 1

Средние значения факторов ССР и частота их отклонения от нормы у пациентов с низким и средним ССР по шкале SCORE

Параметры	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		p
	средние значения	%*	средние значения	%	
Возраст, лет	50 ±6,8	-----	48±7,5	-----	0,62
ИМТ	29 ±5,5	76	29±4,0	75	0,52
ОТ, см	89,9 ±12,6	47	92±10,7	22	0,001
ОХС, ммоль/л	5,9 ±1,1	73	5,7±1,2	67	0,52
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 ±0,8	64	3,5±0,9	61	0,34
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,3	35	1,2±0,3	24	0,61
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	28	1,8±0,9	45	0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	5,1 ± 0,7	7	5,1±0,8	5	0,22
Кр крови, мкмоль/л	68±13,1	0	83±39	0	----
ККр	128±37	0	130±38	0	0,62
САД мм рт.ст.	126,8±12,3	60	127,9±11,5	64	0,66
ДАД мм рт.ст.	82,6±7,8	52	83,5±8,2	51	0,65
Курение, %	16%	---	45%	---	0,0001
Семейный анамнез, %	14%	---	39%	---	0,0001
МС, %	43%	---	46%	---	0,56

Примечание: * - доля лиц с отклонением уровня данного показателя от нормы; p – различие в частоте отклонения от нормы (в %) между гр. по критерию Фишера.

В исследование включены 600 человек (чел.) (155 мужчин и 445 женщин) с низким и средним ССР по шкале SCORE. Согласно дизайну исследования, пациенты обследовались в Кардиологическом центре через 1 мес. после обращения к участковому терапевту.

Системы стратификации ССР.

Скрининг пациентов проводили по шкале SCORE 2010, позволяющей оценить 10-летний риск смерти от ССЗ.

По этой шкале оценка риска проводится в зависимости от пола, возраста, статуса курения, систолического АД (САД) и концентрации ОХС. Риск считается низким (< 1%), умеренным, если при проекции данных пациента на шкалу SCORE он составляет < 5%, высоким, если он находится в пределах 5-9% и очень высоким, если ≥ 10%.

Дополнительная стратификация ССР проведена с применением шкалы Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007).

С помощью этой шкалы все больные в зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ и АКС могут быть отнесены к одной из 4 гр. риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. Термин «дополнительный» в данной системе используется для того, чтобы подчеркнуть, что ССР у пациентов с АГ всегда выше, чем в среднестатистической популяции.

Следует отметить, что по шкале SCORE лица с «низким» и «умеренным» риском объединены в одну гр. (≤ 5%). В то время как в шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) понятия «низкий» и «средний» риск, которые определяют не только риск развития сердечно-сосудистой смерти, но и риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) рассматриваются отдельно.

Инструментальные методы исследования

ДС СА проводили на аппаратах Philips IE33 и Philips iU22 линейным датчиком 9-11МГц с определе-

нием толщины КИМ, наличия АБ в СА в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [3].

КС проводили на приборе VasEra (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония) с автоматическим вычислением плече-лодыжечной СПВ (плСПВ). В шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) дана норма для СПВ в аорте (<12 м/с). Поскольку использовали плСПВ, то пороговые значения для нее определяли согласно нормативам, предложенным для российской популяции с учетом пола и возраста [4]; ЛПИ в норме >0,9.

Биохимические анализы.

Для оценки липидного спектра: ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), применялся ARCHitect с Systems 8000, гомогенный метод.

Для определения глюкозы плазмы натощак использовали глюкозооксидазный метод.

Сывороточный креатинин (Кр) определялся фотометрическим методом Яффе.

Клиренс Кр (ККр) вычисляли по формуле Кокрофта-Гаулта (норма > 60мл/мин).

В качестве нормативов биохимических показателей использовались значения, предложенные в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007).

При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних значений (M±SD), медианы, нижних и верхних квартилей и частоты отклонения от нормы (%). Сравнительный анализ количественных признаков провели с помощью U-критерия Манн-Уитни и Wilcoxon; различия считали достоверными при p<0,05. Для сравнения пропорций использовали точный критерий Фишера.

Результаты распределения пациентов по гр риска по шкале
Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) с учетом данных ДС и значений параметра плСПВ (n=600)

Группы риска	кол-во	%
Низкий риск	n=210 (100%)	
АГ	12	6
Высокое нормальное АД	44	21
Нормальное АД	154	73
Средний риск	n=198 (100%)	
АГ	24	12
Высокое нормальное АД	0	0
Нормальное АД	174	88
Высокий риск	n=192 (100%)	
АГ	107	56
Высокое нормальное АД	85	44
Нормальное АД	0	0

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался. Повышение индекса массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ в обеих гр. наблюдали у 76% и у 75%, соответственно; в обеих гр преобладали лица с избыточной МТ. Как средние значения, так и частота отклонения от нормы (%) ИМТ достоверно не отличались ($p > 0,05$). Средний уровень ХС у женщин и мужчин имел близкие значения при $p > 0,05$. Не выявлено достоверных различий ни в уровне, ни в частоте отклонения от нормы для ХС ЛНП – 64% vs 61% ($p = 0,34$) и ХС ЛВП – 35% vs 24% ($p = 0,61$). Средние значения ТГ и частота отклонения от нормы ТГ – 45% vs 28% ($p = 0,001$) достоверно выше у мужчин.

В выборке было небольшое количество лиц с повышенным уровнем глюкозы крови натощак, как среди мужчин, так и среди женщин – 7% и 5% ($p = 0,22$). Средние уровни Кр и ККр – в пределах нормативных значений, при этом лица с повышенным их уровнем отсутствовали. Средние значения САД и ДАД достоверно не различались. При этом наблюдалось достаточно большая частота лиц с повышенными относительно нормы значениями САД (60% и 64%, $p = 0,66$) и ДАД (52% и 51%, $p = 0,65$) в обеих гр. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставлен у 220 чел (36,6%), из них женщин было 159 чел. из 445 (35,9%), мужчин – 61 чел. из 155 (39,6%).

Антигипертензивная терапия (АГТ), согласно рекомендациям РМОАГ и ВНОК, назначена ранее всем пациентам с диагнозом АГ. Однако у значительной части из них отмечалось на момент осмотра в Кардиоцентре повышенные цифры АД. В связи с чем в зависимости от уровня АД, пациенты были разделены на 3 подгруппы: пациенты с АГ (АД $> 140/90$ мм рт. ст.), с высоко нормальным АД

(АД=130-139/85-89 мм рт.ст.) и нормальным АД (АД $< 130/85$ мм рт.ст.). Наибольшее количество пациентов оказалось в подгруппе лиц с нормальным уровнем АД (n=326; 54%), в подгруппе с АГ – 153 чел. (25%), а с высоко нормальным АД – 121 чел. (21%).

Среди мужчин курящих лиц было существенно больше, чем среди женщин – 45% vs 16% ($p = 0,0001$). Достоверных различий в частоте выявления МС не отмечено – 43% и 46% ($p = 0,56$).

Как указано выше применяемая шкала SCORE не учитывает всю совокупность ФР и ПОМ, что может повлиять на недооценку величины ССР и соответственно тактику ведения таких пациентов. В связи с этим дополнительно применена шкала Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) для уточнения величины ССР с использованием данных ДС СА и параметра плСПВ, определяемого методом КС. Хотя в систему стратификации риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) входит также параметр, характеризующий стенозирующие поражения артерий нижних конечностей – ЛПИ, но среди исследуемых лиц количество со значением ЛПИ $< 0,9$ составило всего 29 (5%) чел. из 600. При этом все из них имели либо АБ в СА, либо повышенную плСПВ, в связи с чем данный параметр не использовался.

ДС СА позволяет выявлять признаки субклинического атеросклероза СА с помощью двух параметров: толщина КИМ и наличие АБ. Частота выявления АБ составила 59% (n=358 из 600), а утолщение КИМ $> 0,9$ мм было установлено только в 5% случаев (n=28 из 600), что свидетельствует о незначительном вкладе в величину риска такого параметра, как толщина КИМ.

Общее количество пациентов с признаками доклинического поражения артериальной стенки (наличие АБ и/или повышенная плСПВ) составило 337 (56% от 600), они распределились следующим образом:

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей липидного профиля у пациентов высокого риска до приема Липтонорма и через 1 год после его назначения

параметры	Исходно	1 год приема Липтонорма	p
	M± SD	M± SD	
ОХС, ммоль/л	5,9±1,1	5,1±0,76	0,02
ТГ, ммоль/л	1,9±0,75	1,3±0,86	0,04
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±1,1	3,1±0,97	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,35	1,5± 0,45	0,14

- количество лиц только с увеличенным значением СПВ и без АБ – 24 (4%) чел;
- количество лиц только с наличием АБ и нормальной величиной СПВ – 360 (60%);
- количество лиц с наличием АБ и с повышенным значением СПВ – 216 (36%) чел.

Таким образом, наличие АБ в СА в сравнении с другими параметрами имеет наибольшую диагностическую значимость для определения величины риска.

Результаты уточнения величины риска у изучаемых пациентов представлены в таблице 2.

В гр. низкого риска осталось 210 (35%) чел., в гр. среднего риска – 198 (33%), а в гр. высокого риска переведены 192 (32%). В гр. низкого риска преобладали лица с нормальным АД (73%), тогда как число лиц с АГ составило всего 6%. В гр. среднего риска, также как и в гр. низкого риска, преобладали лица с нормальным уровнем АД (88%), при этом не встречались лица с высоко нормальным АД. В гр. высокого риска наоборот, не было лиц с нормальным уровнем АД, большинство имели АГ (56%), а количество лиц с высоко нормальным АД равнялось 44%.

Результаты настоящего исследования показали, что наличие субклинического атеросклероза (т.е. визуализация АБ в СА при отсутствии жалоб и клинической симптоматики) само по себе служит ФР. Это подтверждается работами зарубежных авторов. В исследовании CAFES-CAVE study (Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects) оценивали вероятность развития ССО у людей с низким риском в зависимости от атеросклеротических изменений в бифуркациях СА и бедренных артерий [5]. Было продемонстрировано, что вероятность развития ССО за 10 лет возрастает на 9% при утолщении КИМ, на 39% при наличии АБ, гемодинамически нестенозирующей просвет СА и на 81% при наличии АБ, суживающей СА на $\geq 70\%$. В 2009г было показано, что относительный риск развития осложнений у лиц, не имеющих жалоб, зависит от результатов физикального и инструментального обследований. При положительном результате стресс-теста (тредмил, велоэргометрия) относительный риск равен 3,7, при выслушивании

шума над бедренной артерией – 3, при наличии АБ в СА – 3,8, при утолщении КИМ – 2,3 [6].

Толщина КИМ также оказывает значимое влияние на стратификацию риска. Анализ ряда исследований: Atherosclerosis Risk in Communities study (n=12841), Cardiovascular Health study (n=5858), Rotterdam study (n=8000) показал, что увеличение КИМ на 0,2 мм увеличивает риск развития ИМ на 33%, а МИ на 28%. Мета-анализ 8 исследований (n=37197) подтвердил это – увеличение КИМ на 0,1 мм повышает риск развития ИМ с 10% до 15% и МИ с 13% до 18% [7].

Результаты настоящего исследования позволили рекомендовать использование такого показателя, как субклинический атеросклероз, определяемый на основании ДС брахицефальных артерий для стратификации риска. У мужчин существенное увеличение доли пациентов с АБ в СА наблюдалось в возрасте > 40 лет (в возрасте 35-40 лет АБ выявлялось в 53%, в возрасте 40-45 лет – в 73% случаев), а у женщин > 45 лет АБ выявлялись в 37%; в возрасте 35-40 лет – в 14% случаев). В связи с этим, если у мужчины > 40 лет или у женщины > 45 лет с уровнем АД 130-139/85-89 мм рт.ст. без приема антигипертензивных препаратов (АГП) или у больных с любым АД, но принимающих АГП при проведении ДС брахицефальных артерий определяется АБ, то из категории низкого или умеренного риска этот пациент переводится в категорию высокого риска (рисунок 1).

В работе был использован этот алгоритм и, соответственно, было изменено лечение таких больных. Поскольку перевод пациента в другую катего-

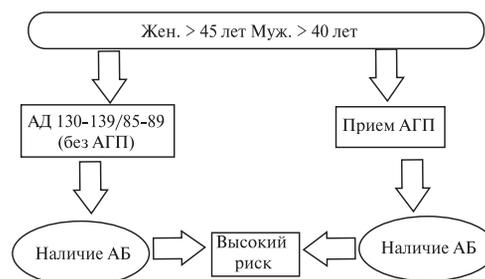


Рис. 1 Потенциальный алгоритм перевода женщин и мужчин с низким и умеренным риском по SCORE в категорию лиц с высоким риском.

рию риска определяет новые целевые уровни показателей липидного профиля, то таким пациентам корригировали терапию и начинали гиполипидемическое лечение Липтонормом (аторвастатин) в дозе 20 мг/сут. Было проведено сравнение показателей липидного профиля до начала лечения Липтонормом и через год после его назначения пациентам, переведенным в гр. высокого риска (n=192). Результаты сравнения представлены в таблице 3.

У исследуемой гр. пациентов до назначения Липтонорма наблюдались повышенные значения медиан всех параметров липидного профиля, при этом у значительного числа пациентов отмечено превышение пределов нормативного уровня данных показателей на 38-62%. На фоне терапии Липтонормом в дозе 10-20 мг отмечена значимая положительная динамика: после 12 месяцев терапии

наблюдалось как уменьшение медиан всех параметров ($p < 0,05$), так и достоверное снижение количества пациентов с повышенными (выше пределов нормативных значений) значениями показателей липидного профиля (за исключением ХС-ЛПВП, $p > 0,05$).

Таким образом, после дополнительной стратификации ССР с применением инструментальных методов исследования (ДС СА, КС) из 600 чел., отнесенных к гр. низкого и умеренного риска по шкале SCORE в гр. высокого риска переведено 32% пациентов.

Предложенный алгоритм перевода пациентов из гр. низкого и умеренного риска в гр. высокого риска позволил изменить стратификацию риска у ряда больных и назначить им гиполипидемическую терапию. В дальнейшем будет определено влияние подобной тактики на частоту развития неблагоприятных ССС.

Литература

1. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
2. ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
3. Stein JI, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force». *J Am Soc Echocardiog* 2008; 21: 93-111.
4. Милягин В.А. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функц диагн* 2004; 1: 33-9.
5. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001; 156(2): 379-87.
6. Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou J, et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *AHJ* 2009; 158(5): 845-51.
7. Wang Ji-G, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Antihypertensive Treatment. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2006; 37(7): 1933-40.

Поступила 30/09-2011

Приносим извинения авторам и читателям за техническое искажение данных Приложения 12 к Национальным рекомендациям “Кардиоваскулярная профилактика”, опубликованным в Приложении 2 к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, 2011; 10 (6), и представляем исходный — авторский — вариант этого приложения.

Приложение 12. HADS

Данный вопросник поможет нам оценить Ваше состояние. Внимательно прочитав каждое утверждение, отметьте на бланке тот ответ, который наиболее соответствует Вашему состоянию в течение последней недели. Не задумывайтесь долго над ответом: обычно первая реакция является наиболее верной.

Т Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ

- 3 Все время
- 2 Часто
- 1 Время от времени
- 0 Совсем не испытываю

Т Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ

- 3 Очень часто
- 2 Часто
- 1 Иногда
- 0 Совсем не испытываю

Т Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ

- 3 Определенно это так, и страх очень сильный
- 2 Да, это так, но страх не очень сильный
- 1 Иногда, но это меня не беспокоит
- 0 Совсем не испытываю

Т Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ

- 3 Определенно это так
- 2 Наверное, это так
- 1 Лишь в некоторой степени это так
- 0 Совсем не испытываю

Т БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ

- 3 Постоянно
- 2 Большую часть времени
- 1 Время от времени и не так часто
- 0 Только иногда

Т У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ

- 3 Очень часто
- 2 Довольно часто
- 1 Не так уж часто
- 0 Совсем не бывает

Т Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ

- 3 Совсем не могу
- 2 Лишь изредка это так
- 1 Наверное, это так
- 0 Определенно это так

Д МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО

- 3 Практически все время
- 2 Часто
- 1 Иногда
- 0 Совсем нет

Д ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО

- 3 Это совсем не так
- 2 Лишь в очень малой степени это так
- 1 Наверное, это так
- 0 Определенно это так

Д Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ

- 3 Определенно это так
- 2 Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 Может быть, я стал меньше уделять этому внимания
- 0 Я слежу за собой так же, как и раньше

Д Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ

- 3 Совсем не способен
- 2 Лишь в очень малой степени это так
- 1 Наверное, это так
- 0 Определенно это так

Д Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ

- 3 Совсем так не считаю
- 2 Значительно меньше, чем обычно
- 1 Да, но не в той степени, как раньше
- 0 Точно также, как и обычно

Д Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ

- 3 Совсем не испытываю
- 2 Очень редко
- 1 Иногда
- 0 Практически все время

Д Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО-ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ

- 3 Очень редко
- 2 Редко
- 1 Иногда
- 0 Часто

Критерии тревоги (Т)/депрессии (Д) по HADS

Рассчитывается суммарный показатель по каждой из подшкал:

0 — 7 норма

8 — 10 субклинически выраженная тревога/депрессия

11 и выше клинически выраженная тревога/депрессия

Бисопролол: эффективность применения при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

О.Д. Остроумова*, М.А. Максимов, А.М. Рыкова

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

Bisoprolol effectiveness in arterial hypertension and coronary heart disease

O.D. Ostroumova*, M.L. Maksimov, A.M. Rykova

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

Рассмотрены результаты исследований о применении высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола в лечении артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца. Приведены данные доказательной медицины, подтверждающие высокую эффективность этого препарата. Обсуждаются вопросы применения бисопролола у различных подгрупп больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. лиц пожилого возраста и курильщиков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, β -адреноблокаторы, бисопролол.

The authors review the current evidence on the effectiveness of a highly selective β -adrenoblocker bisoprolol in the treatment of arterial hypertension and/or coronary heart disease. The issues of bisoprolol therapy in the specific clinical subgroups of cardiac patients (such as elderly people and smokers) are discussed.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, β -adrenoblockers, bisoprolol.

В 2010г в России была принята 4-ая редакция рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], в которых выделены 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), одним из которых являются β -адреноблокаторы (β -АБ). Однако, препараты внутри этого класса значительно отличаются как по эффективности, так и по безопасности, включая относительные противопоказания [1]. За последние годы, учитывая антигипертензивное действие, органопротективные свойства и небольшое количество побочных эффектов (ПЭ), среди β -АБ на роль “эталонного” может с полным основанием претендовать бисопролол.

Бисопролол — высокоселективный β_1 -АБ. Результаты исследований, в которых использовали связывание меченых лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, показали, что сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР) в 100 раз выше, чем к β_2 -АР [2]. Результаты исследований на животных и на человеке свидетельствуют, что бисопролол является высокоселективным β_1 -АБ, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при физической нагрузке (ФН), в снижении сердечного выброса (СВ) и незначительном (обычно в первые дни лечения) повышении общего периферичес-

кого сопротивления сосудов (ОПСС). С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5-10 мг/сут) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β_2 -АР и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия и гипокалиемия, опосредованных блокадой β -АР [2]. Эта избирательность действия на β_1 -АР оказывается клинически значимой в следующих случаях: у больных сахарным диабетом (СД) применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады β_2 -АР в случае применения неселективных β -АБ; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады β_2 -АР, при которой ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное α -АР. Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики других селективных β -АБ и характеризуется двумя положительными свойствами: наличием длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат один раз в сутки, и сбалансированным клиренсом, что позволяет применять его при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек [2].

Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному является показателем, который отражает

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: Ostroumova.olga@mail.ru
Тел.: (495) 303-02-54, 303-93-07

[Остроумова О.Д. (*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и профессор кафедры факультетской терапии МГМСУ, Максимов М.Л. — доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Рыкова А.М. — ассистент этой кафедры].

способность АГП, предназначенного для приема один раз в сутки, обеспечивать эффективный контроль артериального давления (АД) в течение 24 ч после приема суточной дозы. Минимальный рекомендуемый уровень этого коэффициента составляет 50 % (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США). Для бисопролола 10 мг один раз в сутки он составляет 91,2 % [2-4]. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в сутки позволяет эффективно контролировать АД в течение суток.

Для сравнения влияния бисопролола и метопролола на АД на пике ФН в двойном слепом, рандомизированном исследовании 87 больным АГ до и после лечения 10 мг/сут бисопролола (n=44) или 100 мг/сут метопролола (n=43) проведена велоэргометрия (ВЭМ) [5]. У каждого пациента ВЭМ была выполнена через 3 и через 24 ч после приема последней дозы препарата, уровень ФН составлял 50, 75 и 100 Ватт. Результаты этого исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности бисопролола по сравнению с метопрололом в отношении уровня систолического АД (САД) и ЧСС на пике ФН через 24 ч после приема последней дозы препарата в % по отношению к соответствующим данным через 3 ч после приема (таблица 1).

Следовательно, длительное (в течение 24 ч при однократном приеме) действие бисопролола позволяет эффективно контролировать уровень АД и ЧСС не только в покое, но и на фоне ФН.

На практике крайне важно сохранить достигнутый контроль АД в течение длительного времени. Эффективность бисопролола при длительном применении продемонстрирована в исследовании [6], в котором приняли участие 102 пациента с АГ. Больные получали 5-10 мг/сут. бисопролола в виде монотерапии в течение 36 мес. Анализ результатов свидетельствует о том, что достигнутый антигипертензивный эффект на фоне монотерапии бисопрололом остается стабильным в течение, как минимум, 3 лет наблюдения.

По сравнению с другими АГП бисопролол является либо более эффективным, либо более хорошо переносимым препаратом при равной эффективности. В рандомизированном, двойном слепом исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicentre Study) сравнивали антигипертензивный эффект бисопролола и атенолола [7]. В нем приняли участие 104 пациента с исходным уровнем диастолического АД (ДАД) 100-120 мм рт.ст. Целью лечения больных в этом исследовании было достижение уровня ДАД \leq 95 мм рт.ст. через 24 ч после приема последней дозы изучаемых препаратов. Включению в исследование предшествовал 4-недельный "отмывочный" период (плацебо-период). Затем пациенты рандомизировались на две гр. — бисопролола либо атенолола. Максимальные дозы составляли 20 мг/сут. для бисопролола, 100 мг/сут. для атенолола; продолжительность лечения — 8 нед. В качестве критерия антигипертензивной эффективности оценивали процент пациентов, у которых удалось достигнуть целевого уровня ДАД ($<$ 95 мм рт.ст.).

Через 8 нед. терапии в гр. бисопролола отмечалось более выраженное снижение АД ($p < 0,05$). Согласно результатам исследования, целевого уровня АД удалось достигнуть у 68 % пациентов в гр. бисопролола и у 56 % больных в гр. атенолола. В рамках данного исследования установлено также, что у 5 пациентов был эффективен только атенолол, а бисопролол не эффективен. В то же время только бисопролол был эффективен у 16 больных (атенолол в этих случаях оказался неэффективен); данные различия статистически достоверны [7].

В исследовании BISOMET (Bisoprolol and Metoprolol study) сравнивали эффективность бисопролола в суточной дозе 10 мг один раз в сутки и метопролола 100 мг/сут. у 87 пациентов [5]. Длительность лечения составила 4 нед. Эффективность препаратов (снижение АД и ЧСС) оценивали через 24 ч после приема последней дозы как в покое, так и при ФН. Бисопролол снижал ДАД и ЧСС в покое в достоверно большей степени, чем метопролол. Уровень САД и ЧСС во время ФН также были достоверно ниже в гр. бисопролола, чем в гр. метопролола [5].

В многоцентровом, слепом, рандомизированном 16-недельном исследовании NEBIS (Nebivolol and Bisoprolol study) приняли участие 273 пациента с ДАД 95-110 мм рт.ст. и САД \leq 180 мм рт.ст. в конце вводного периода [8]. На фоне терапии обоими препаратами отмечалось достоверное снижение, как САД, так и ДАД без достоверных различий между β -АБ. Среднее снижение ДАД составило 15,7 мм рт.ст. в гр. небивола и 16 мм рт.ст. в гр. бисопролола. Процент пациентов, достигших заданного уровня снижения ДАД, был высоким и не различался между группами. Общее количество и частота нежелательных явлений (НЯ) также достоверно не различалась между группами. Однако, соотношение цена/эффективность при данных результатах значительно отличается в пользу бисопролола.

Сравнение бисопролола (5-10 мг один раз в сутки) и каптоприла (25-50 мг два раза в сутки, суточная доза 50-100 мг) проведено у 24 пожилых ($>$ 65 лет) пациентов с АГ [9]. Отмечено достоверно снижение как САД, так и ДАД в обеих группах.

Сравнивали эффективность бисопролола и эналаприла через 4 и через 8 нед. лечения [10]. В этом исследовании приняли участие 45 больных АГ. Достигнутый уровень АД был сопоставим в обеих группах, тогда как снижение ЧСС было достоверно большим в гр. бисопролола. В гр. эналаприла отмечено большее количество ПЭ. Долгосрочную эффективность бисопролола и эналаприла изучали в другом исследовании [11]: 56 пациентов с АГ, принявших участие в этом исследовании, получали после рандомизации либо 10 мг бисопролола либо 20 мг эналаприла один раз в сутки. При необходимости дозы препаратов могли удваиваться, срок наблюдения $>$ 6 мес. Оба препарата эффективно снижали АД и по данным суточного мониторирования (СМ) АД.

В 4-недельном перекрестном исследовании [12] сравнивали антигипертензивную эффективность бисопролола

Таблица 1

Эффект бисопролола и метопролола через 24 часа после приема последней дозы (в % к эффективности через 3 ч после приема) по данным пробы с ФН

Параметр	Уровень ФН	Бисопролол n=44	Метопролол n=43	Достоверность между группами
САД	100 Ватт	86	63	0,02
ЧСС	100 Ватт	90	53	0,001

Эффективность АГТ у больных пожилого возраста

Показатель	Исследование		
	SHEP n=4736	STOP-Hypertension n=1627	MRC-E n=4396
Возраст (лет)	>=60	70 – 84	65 – 74
АД до лечения	170/77	195/102	185/91
Лечение	Хлорталидон + ателолол	β-блокатор или диуретики	Ателолол или диуретики
Наблюдение (годы)	4,5	2,1	5,8
		Относительный риск осложнений	
Инсульт	0,67*	0,53*	0,75*
ИБС	0,73*	0,87*	0,81
Сердечная недостаточность	0,45*	0,49*	-
Сердечно-сосудистые осложнения	0,68*	0,60*	0,83*

Примечание: *P < 0,05 (по отношению к плацебо).

SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP-Hypertension – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, MRC-E - Medical Research Council study.

5–10 мг/сут. и лизиноприла 10–20 мг/сут. у 29 больных мягкой и умеренной АГ согласно данным СМ АД. На фоне лечения бисопрололом отмечено большее снижение среднесуточного и среднесуточного АД. Обращает на себя внимание тот факт, что бисопролол был более эффективен для контроля ранних утренних подъемов АД.

У пожилых (> 60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг один раз в сутки был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сутки, однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [13].

В упомянутом выше исследовании [12] выявлена также равная антигипертензивная эффективность бисопролола в дозе 5–10 мг/сут. и лацидипина в дозе 4–6 мг/сут. по влиянию на среднесуточную, среднесуточный уровень АД, а также уровень АД в ранние утренние часы (данные СМ АД). В двойном слепом, рандомизированном исследовании [14] наблюдали 54 больных АГ и обнаружили равную антигипертензивную эффективность бисопролола 10 мг/сут. и верапамила 240 мг/сут. через 6 мес. лечения.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании [15] были обследованы 34 пациента с АГ, которые в течение 30 суток получали либо 10 мг/сут. бисопролола либо фиксированную комбинацию, состоящую из 50 мг гидрохлортиазида (Гхт) и 5 мг амилорида. Нормализация ДАД была достигнута у 15 (88,2 %) из 17 пациентов, получавших бисопролол и лишь у 4 (23,5 %) из 17 пациентов, которым была назначена данная фиксированная комбинация диуретиков; различия высоко достоверны (p<0,001).

Сравнение эффективности и безопасности бисопролола и хлорталидона проведено в двойном слепом, рандомизированном исследовании, в котором участвовал 21 больной АГ [16]. Пациенты получали либо 10 мг/сут. бисопролола либо 50 мг/сут. хлорталидона однократно в течение 4 нед. Оба препарата эффективно снижали АД, однако в гр. бисопролола отмечено меньшее количество ПЭ (13 %), чем в гр. хлорталидона (37 %). В гр. диуретика выявлены статистически значимые увеличение уровня мочевой кислоты (МК) и снижение концентрации калия; в гр. бисопролола уровни МК и калия оставались неизменными на протяжении всего периода лечения.

Частота АГ значительно увеличивается с возрастом: в России у лиц > 70 лет она превышает 80 % [1]. Кроме того, возраст является прогностически независимым фак-

тором, увеличивающим риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ: инсульта (МИ), инфаркта (ИМ), сердечной недостаточности (СН) [1]. Это означает, что при одинаковом уровне АД риск развития этих осложнений у лиц пожилого возраста выше, чем у молодых и людей среднего возраста.

Способность АГТ снижать риск развития осложнений у больных АГ пожилого возраста доказана в крупных, многоцентровых исследованиях, и в ряде из них препаратами выбора были β-АБ (таблица 2) [1,17]. Тем не менее, частота назначения β-АБ этой возрастной категории больных в амбулаторных условиях составляет всего 8 %, лишь каждый третий среди лиц > 75 лет получают β-АБ, а среди пациентов >85 лет — лишь каждый четвертый [18]. Такая ситуация привела к тому, что был проведен специальный анализ смертности пожилых больных в зависимости от наличия β-АБ в схеме лечения имеющихся у них ССЗ. Установлено, что смертность в группе пожилых лиц, получавших β-АБ, была на 32 % ниже, чем у пациентов, которым при наличии показаний эти препараты назначены не были (различия высоко достоверны) [18].

Возможными причинами необоснованно редкого назначения β-АБ пожилым пациентам являются мнения о снижении их эффективности с возрастом и о большой частоте ПЭ.

Бисопролол одинаково эффективно снижает АД как у пожилых, так и у молодых пациентов [19]. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация ДАД может быть достигнута у 80 % больных АГ > 60 лет [20].

Хотя антагонисты кальция (АК) являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых пациентов, бисопролол у данного возрастного контингента больных обладает лучшей переносимостью. У пожилых (> 60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг/сут. однократно был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сутки, однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [13].

Следовательно, у пожилых больных АГ бисопролол обладает высокой эффективностью и хорошим профилем переносимости.

Бисопролол обладает высокой антигипертензивной эффективностью у курящих пациентов, в отличие от других β-АБ (ателолола). Это продемонстрировано в упомянутом выше, двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании VIMS [7]. В течение 4 нед. пациен-

Таблица 3

Увеличение риска развития ССЗ при наличии ЭКГ-критериев ГМЛЖ
(по данным Фремингемского исследования)

ССО	Увеличение риска
ИБС	3-5 раз
ИМ	2-5 раз
Стенокардия	1-6 раз
МИ	6-10 раз
ХСН	6-17 раз
Сердечно-сосудистые осложнения	4-8 раз

Таблица 4

Снижение индекса массы миокарда ЛЖ под влиянием терапии бисопрололом

	Исследование		
	[14]	[24]	[25]
Структура исследования	Рандомизированное, простое слепое, с параллельными группами	Открытое	Открытое
Число участников (n)	19	10	27
Доза бисопролола (мг/сут.)	10-20	5-10	5-20
Продолжительность исследования (мес.)	6	12,9±3	6
Среднее снижение АД (мм рт.ст.)	20/14	28/15	19/13
Исходный иММЛЖ, г/м ²	141	161	166
Изменение иММЛЖ, % от исходного	-11	-10	-14,5

Примечание: иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

ты в этом исследовании получали плацебо, 8 нед. — 10-20 мг/сут. бисопролола или 50-100 мг/сут. атенолола. Оценивали % пациентов, достигнувших уровня ДАД < 95 мм рт.ст. Обнаружено, что в гр. некурящих пациентов антигипертензивная эффективность обоих препаратов была примерно одинаковой. В то же время среди курильщиков процент больных, достигнувших целевого значения ДАД был достоверно больше в гр. бисопролола по сравнению с гр. атенолола [7].

В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной. Известно, что наличие поражения органов-мишеней (ПОМ): сердце, почки, сосуды, головной мозг, значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является наиболее характерным поражением сердца при АГ. Ее наличие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития ССО и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ при одинаковом уровне АД (таблица 3) [21].

Смертность от ССЗ больных АГ с наличием ГМЛЖ в 25 раз выше (15 %), чем при ее отсутствии (0,6 %) [22].

Поэтому способность препарата вызывать обратное развитие ГМЛЖ является одним из основных критериев выбора АГТ [1]. Показано, что выживаемость больных, получавших АГП, которые не только хорошо снижали АД, но и вызывали регресс ГМЛЖ, значительно выше, чем пациентов, лечившихся медикаментами, также хорошо снижавшими АД, но не вызывавшими регресс ГМЛЖ [23].

Способность бисопролола вызывать регресс ГМЛЖ продемонстрирована в ряде исследований (таблица 4) [11,24,25].

β-АБ как класс препаратов уступают другим классам АГП по способности вызывать регресс ГМЛЖ, а ИАПФ являются одним из наиболее эффективных классов АГП по влиянию на регресс ГМЛЖ [26]. Однако, способность бисопролола вызывать обратное развитие ГМЛЖ оказалась

сравнимой с эффектами ИАПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 мес. регресс ГМЛЖ выявлен у 11 % пациентов по сравнению с 7 % в гр. эналаприла [11].

Следовательно, бисопролол не только эффективно снижает АД, но и вызывает регресс ГМЛЖ.

Одним из прямых показаний к выбору β-АБ является сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС). Необходимость применения β-АБ при ИБС подтверждается результатами многих клинических исследований. Они являются основными антиангинальными средствами. Антиангинальная эффективность β-АБ обусловлена их отрицательными инотропным и хронотропным действиями, приводящими к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы — к повышению продолжительности перфузии сердечной мышцы.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании MIRSA (Multicenter International Randomized Study of Angina rectoris), результаты которого продемонстрировали, что бисопролол улучшает прогноз у пациентов с ИБС [27].

Наибольший интерес в эпоху медицины доказательств вызывает контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study), в котором в 30 центрах европейских стран оценивалась эффективность бисопролола в качестве антиангинального средства у 330 больных стабильной стенокардией напряжения, положительным нагрузочным тестом и, по меньшей мере, двумя эпизодами преходящей ишемии миокарда при 48-часовом ЭКГ-мониторировании [28]. После 10-суточного периода плацебо больные в течение 4 нед. получали терапию бисопрололом в дозе 10 мг/сут. или ретардированным нифедипином в дозе 20 мг 2 раза в сутки (1-я фаза). Во второй фазе исследования пациенты получали удвоенные дозы препаратов в течение еще 4 нед. (бисопролол — 20 мг/сут., нифедипин-ретард 40 мг 2 раза в сутки).

Согласно полученным данным, на фоне терапии бисопрололом в дозе 10 мг/сут. количество эпизодов пре-

ходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — с $99,3 \pm 10,1$ до $31,9 \pm 5,5$ мин. На фоне лечения нифедипином количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,3 \pm 0,5$ до $5,9 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — со $101,6 \pm 9,1$ до $72,6 \pm 8,1$ мин, причем различие как по сравнению с исходным уровнем, так и между группами было статистически значимым. Удвоение доз лекарственных средств во 2-й фазе исследования принесло незначительный дополнительный результат.

В результате наблюдения за пациентами в течение года выяснилось, что частота коронарных событий: смерть, острый ИМ, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии (НС), была достоверно ниже у пациентов, принимавших бисопролол, по сравнению с группой нифедипина — 22,1 % и 33,5 % соответственно.

В последние годы появилось много препаратов-дженериков бисопролола. Использование дженериков позво-

ляет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов. Одним из дженериков бисопролола является Нипертен (КРКА, Словения). Нипертен, как и оригинальный бисопролол, имеет все 3 показания — АГ, ИБС и ХСН, а также весь спектр дозировок — 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Соответствующие исследования подтверждают биоэквивалентность Нипертена оригинальному бисопрололу.

Таким образом, бисопролол является высокоэффективным средством выбора для лечения больных АГ и/или ИБС. При однократном приеме 5–10 мг/сут. препарат оказывает выраженные антигипертензивный и антиангинальный эффекты, повышает толерантность к ФН, уменьшает частоту внезапной смерти, острого ИМ и госпитализаций по поводу НС. Доказательная база бисопролола, основанная в т.ч. на результатах ряда рандомизированных исследований подтверждает его многонаправленное действие и высокую эффективность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ж Сист гиперт 2010; 3: 5-26.
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2008; 392-5.
3. Case DB, Wallace JM, Keim HJ. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol. Therapiewoche 1988; 38: 3507
4. Nakanishi T. Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. Current Ther Res 1992; 5: 779.
5. Naasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987;8 (Suppl.M):103-13.
6. Giesecke HG. Three years experience with bisoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 175.
7. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986;8 (Suppl.11): 122.
8. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17(3): 257-63.
9. Bracchetti D, Gradnik R, Alberti A, et al. A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 261.
10. Breed J, Ciampricotti R, Tromp G, et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 750.
11. Gosse P, Routaut R, Herreo G, Dalocchio M. Betablockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 145-50.
12. Zhu LM. The efficacy of once-daily bisoprolol, lacidipine and lisinopril on the 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension. J Hypertension 1997; 15 (Suppl 4): 212.
13. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: Comparative double-blind trial. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 65.
14. Gosse P, Gressin V, Clerson P, et al. Comparison of bisoprolol and verapamil in hypertension: influence on left ventricular mass and function — a pilot study. Thérapie 1999; 54: 217.
15. Honoré P. Bisoprolol versus hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension, a randomized double-blind study. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 95.
16. Bueno J, Amiguet JA, Carasusan J, et al. Bisoprolol vs. chlorthalidone: A randomized, double-blind comparative study in arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 189.
17. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? Int. J. Cardiol. 2007; 120: 10-27.
18. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е.Чазовой. Москва Медиа-Медика 2005; 490-508, 616-34.
19. Höfler D, Morgenstern HO. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 184-8.
20. Prager G, Wägner G. Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapiestudie unter Berücksichtigung des Belastungshochdrucks. Merck KGaA, Darmstadt, 1985.
21. Hanson L. Left ventricular hypertrophy. High Blood Pressure 1993; 2(Suppl.1): 2-4.
22. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. Hypertens 1991; 9(Suppl. 2): S3-9.
23. Verdecchia P, Shillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-54.
24. Motz W, Vögt M, Scheler S, et al. Verbesserung der Koronarreserve nach Hypertrophieregression durch blutdrucksenkende Therapie mit einem b-Rezeptorenblocker. Dtsch Med Wschr 1993; 15: 535-540.
25. De Teresa E. Effects of Bisoprolol on Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 6: 837.
26. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. JAMA 1996; 275: 1507-13.
27. De Muinck E, Buchner-Moell D, van de Ven LL, Lie KI. Comparative study on the antianginal efficacy and safety of bisoprolol and atenolol a multicenter international randomized study in angina pectoris (MIRSA). J Cardiovasc Pharm 1992; 19: 870-5.
28. Palmer AJ, Neeser K, Paschen B, Cleland JGF. Economic implications of the total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS) follow-up. J Med Economics 1998; 1: 263-280.

Поступила 17/10-2011

Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития

М.А. Мунгер

Фармацевтический колледж Университета Юты, Солт-Лейк Сити, США

Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection. Current evidence and future directions

M. A. Munger

College of Pharmacy of the University of Utah in Salt Lake City, Utah

Цель. Дифференцировать блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) по степени выраженности сосудистых эффектов и влиянию на клинические исходы, регистрируемые в исследованиях кардиопротективного действия этих препаратов.

Источники информации. Поиск информации происходил в период с 01.2003г по 03.2009г с помощью системы MEDLINE и с использованием следующих поисковых терминов: блокада или ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); БРА; кардиопротекция; вазопротекция; защита органов-мишеней; кандесартан; эпросартан; ирбесартан; лозартан; олмесартан; телмисартан; валсартан. Поиск клинических исследований в фазах продолжающегося наблюдения либо набора участников выполнялся с помощью сайта Clinicaltrials.gov (07.2008г).

Отбор исследований и обобщение данных. В настоящий обзор вошли соответствующие критериям включения результаты экспериментальных и клинических исследований с сердечно-сосудистыми конечными точками, а также результаты научных обзоров, статистические данные Американской ассоциации кардиологов за 2009г и рекомендации Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления.

Обобщение данных. БРА различаются по своим плейотропным вазопротективным эффектам и фармакокинетическим свойствам, которые лежат в основе фармакологической защиты в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и не зависят от антигипертензивного действия этих препаратов.

Заключение. Постоянно растущая доказательная база свидетельствует об эффективности БРА при артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и после перенесенного инфаркта миокарда. В будущих исследованиях предстоит уточнить, в какой степени эти благоприятные клинические эффекты БРА обусловлены их плейотропным действием, не зависящим от антигипертензивной активности. Для дифференцирования БРА по их клиническим эффектам необходимо выполнение тщательно спланированных исследований сравнительной эффективности отдельных представителей этого класса препаратов. В будущем будут созданы многофункциональные БРА, фармакологическое действие которых не будет ограничиваться блокадой рецепторов ангиотензина I типа (AT₁).

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, кандесартан, сердечно-сосудистые заболевания, кардиопротекция, защита органов-мишеней, эпросартан, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, высокое артериальное давление, ирбесартан, лозартан, олмесартан, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, телмисартан, валсартан, вазопротекция.

Aim. To differentiate angiotensin II receptor blockers (ARBs) by vascular effects and outcomes in trials on cardioprotective endpoints.

Data sources. MEDLINE searches were conducted from January 2003 to March 2009 using the following search terms: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade or inhibition; angiotensin II receptor blocker (ARBs); cardioprotection; vascular protection; end-organ protection; candesartan; eprosartan, irbesartan; losartan; olmesartan; telmisartan; and valsartan. Ongoing and recruiting clinical trials were identified via Clinicaltrials.gov (July 2008).

Study selection and data abstraction. Pertinent basic science research and clinical trials with cardiovascular endpoints and information from reviews, American Heart Association 2009 statistics, and The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines were included in this review.

[*Адаптированный перевод из журнала P&T 2011 Vol. 36 No. 1: 22-32].

Data Synthesis. ARBs differ in their vascular protective pleiotropic effects and pharmacokinetic properties, which may contribute to their pharmacological protection to reduce cardiovascular morbidity and mortality, independently of their blood pressure (BP)-lowering effects.

Conclusion. Emerging data show that ARBs are effective in hypertension, left ventricular hypertrophy, post-myocardial infarction, and heart failure. To what extent their pleiotropic effects, independent of BP lowering, contribute to these outcomes will be the focus of research in the coming years. Well-designed, comparative-effectiveness studies are needed to clinically differentiate this class of agents. The future will be marked by multifunctional ARBs that will pharmacologically do more than antagonize the angiotensin type I (AT₁) receptor.

Key words. Atrial fibrillation, candesartan, cardiovascular disease, cardioprotection, end-organ protection, eprosartan, heart failure, hypertension, high blood pressure, irbesartan, losartan, olmesartan, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), telmisartan, valsartan, vascular protection.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – важная проблема здравоохранения, ССЗ наносят значительный экономический ущерб обществу в целом; являются ведущей причиной смертности в США, вызывая 1 из каждых 2,8 смертей [1]. ~ 80 млн взрослых американцев страдают ССЗ, и у 73,6 млн человек имеется артериальная гипертензия (АГ) [2]. Ведущими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являются АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), курение, микроальбуминурия (МАУ) либо расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15-60 мл/мин, возраст, ССЗ в семейном анамнезе, низкая физическая активность (НФА) и ожирение (Ож) [2]. Эти факторы риска (ФР) вносят вклад в патофизиологический континуум сосудистой патологии, атеросклероза, поражения коронарных артерий (КА) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В результате развивается инфаркт миокарда (ИМ), с последующим ремоделированием миокарда, нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью (СН), которые, в свою очередь, приводят к преждевременной смерти.

Установлено, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит важным фактором развития ССЗ, приводящим к увеличению объема циркулирующей крови, повышению артериального давления (АД), а также прогрессированию фиброза, протромботического состояния и поражения сосудов. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), вошедшие в клиническую практику в 1990-х гг., являются важным компонентом медикаментозной терапии ССЗ. Выраженность сосудистых фармакологических эффектов может быть важным фактором в процессе выбора того или иного БРА, поскольку все препараты этого класса более или менее сопоставимы по своему антигипертензивному действию [3,4].

В ранее выполненных рандомизированных исследованиях (РКИ) была установлена важная роль терапии БРА на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. В этой статье обсуждаются различия отдельных БРА, а также обобщаются современные данные, подтверждающие кардио- и вазопротективный эффекты этих препаратов.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при сосудистой патологии

Избыточная активация РААС характеризуется многочисленными неблагоприятными сосудистыми эффектами [5]. Прямое вазоконстрикторное действие обусловлено одновременным влиянием ангиотензина II (АТ II) на аднергические, эндотелиновые и вазопрессинные

биологические механизмы, способствующие развитию окислительного стресса (ОС) и снижению активности оксида азота (NO) [6]. АТ II вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) за счет активации ведущих факторов транскрипции (например, ядерного фактора-κβ) и последующего развития провоспалительных фенотипических реакций в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов. Эти реакции включают в себя [5]:

- активацию НАД и НАДФ-оксидазы, способствующую синтезу супероксидного аниона;
- активацию моноцитов и макрофагов;
- высвобождение цитокинов, протеаз и факторов роста;
- стимуляцию лейкоцитарных молекул адгезии, являющихся медиаторами воспаления в сосудистой стенке.

АТ II непосредственно влияет на миграцию ГМК, гипертрофию сосудов, а также синтез и высвобождение компонентов внеклеточного матрикса. Все эти факторы способствуют развитию и прогрессированию сосудистого ремоделирования. Развитие протромботического состояния обусловлено влиянием АТ II на усиление синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), снижение уровня тканевого активатора плазминогена (tissue-type plasminogen activator, tPA) (ТАП), а также активацию агрегации и адгезии тромбоцитов.

Наконец, чрезмерная экспрессия рецепторов АТ II в жировой ткани подавляет активность гамма-рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR-γ), что может приводить к развитию инсулинорезистентности (ИР). Другим возможным механизмом развития ИР является опосредованное АТ II фосфорилирование инсулин-сигнального каскада либо разрушение β-клеток [7-9].

Фармакологические свойства и плейотропные эффекты БРА

Фармакологические свойства

Не влияя на уровни циркулирующего АТ II, БРА ингибируют связывание АТ II с ангиотензиновыми рецепторами I типа (АТ₁) (таблицы 1 и 2). АТ₁-рецепторы преимущественно расположены в ГМК сосудов и надпочечниках [10]. Поскольку БРА не оказывают прямого действия на ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), они также не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. Тем не менее, эти препараты способны увеличивать высвобождение NO и подавлять его разрушение [11].

Таблица 1

Фармакологическое и фармакокинетическое взаимодействие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)

	Взаимодействие с пищей	Взаимодействие с лекарствами	Дозы при патологии печени	Дозы при патологии почек	Клеточные эффекты*	Связывание с АТ ₁ -рецепторами
Лозартан	10% снижение биодоступности	Рифампин, флюконазол	↓ начальной дозы	Без изменения дозы	↓↓ URAT I, ↑ PPAR-γ, ↓ TxA ₂ /PGH ₂	Конкурентное
Валсартан	~50% снижение AUC (NS)	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	Нет	Неконкурентное
Ирбесартан	Нет	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	↓↓ TxA ₂ /PGH ₂ , ↑ PPAR-γ, ↓ клеточного роста	Неконкурентное
Кандесартан	Нет	Нет	↓ начальной дозы у пациентов с умеренно выраженной патологией	Без изменения дозы	PPAR-γ	Неконкурентное
Телмисартан 80 мг	6-20% снижение биодоступности	Дигоксин	Применение с осторожностью	Без изменения дозы	↑ PPAR-γ, ↓↓ клеточного роста, ↓ оксидативного стресса	Неконкурентное
Эпросартан	Задержка абсорбции (NS)	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы (легкая и умеренная дисфункция почек); с осторожностью в тяжелых случаях (отсутствие данных)	Нет	Конкурентное
Олмесартан	Нет	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	Нет	Неконкурентное

Примечание: AUC, area under the curve – площадь под кривой; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ – гамма-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором; URAT I, urate transporter I – переносчик уратов I.

* Активность в отношении PPAR-γ наблюдается лишь для терапевтических доз телмисартана; для остальных БРА повышение активности в отношении PPAR-γ не достигается при использовании терапевтических доз.

БРА различаются по своей аффинности к АТ₁-рецепторам [12-14]. Различают конкурентное (обратимое) и неконкурентное (необратимое) связывание с АТ₁-рецепторами, в зависимости от степени смещения кривой «концентрация АТ II – эффект» вправо. Конкурентный антагонизм не меняет выраженность максимального ответа на АТ II, в то время как неконкурентный антагонизм ее уменьшает. Таким образом, неконкурентное связывание БРА с АТ₁-рецепторами не устраняется при увеличении концентрации АТ II.

Лозартан (Козаар, Merck) и эпросартан (Теветен, Abbott) являются конкурентными БРА; остальные БРА представляют собой неконкурентные антагонисты. Среди всего класса БРА наиболее выраженной аффинностью к АТ₁-рецепторам, по-видимому, обладает телмисартан (Микардис, Boehringer Ingelheim/Abbott) [15-16]. Некоторые БРА, такие как кандесартан (Атаканд, AstraZeneca), олмесартан (Беникар, Daiichi Sankyo), валсартан (Диован, Novartis), но не лозартан, способны, при отсутствии ангиотензина II (АТII), стабилизировать АТ₁-рецепторы в неактивном состоянии (т.н. «обратный агонизм») и, таким образом, уменьшать выраженность гипертрофии миокарда, независимо от снижения АД [17-19]. Некоторые БРА также подавляют активацию АТ II при механическом стрессе, что свидетельствует о влиянии БРА на сигнальную активность АТ₁-рецепторов [19].

Роль АТ₂-рецепторов остается недостаточно изученной, особенно в отношении их влияния на провоспалительные биологические механизмы [20]. В настоящее

время считается, что опосредованные активацией АТ₂-рецепторов эффекты включают в себя подавление клеточного роста, развитие тканей плода, модуляцию внеклеточного матрикса, регенерацию нейронов, апоптоз, дифференцировку клеток, а также, по всей видимости, вазодилатацию и ГЛЖ [21].

Плейотропные эффекты

Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плейотропной активностью. В ряде выполненных ранее исследований было изучено действие БРА на эндотелиальную функцию, ОС, систему антиокислительной защиты (АОЗ), функцию тромбоцитов, ремоделирование желудочков и концентрацию мочевой кислоты (МК).

ЭД является одним из ведущих механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ССЗ. В ряде исследований, выполненных у пациентов с АГ, ирбесартан (Авапро, Bristol-Myers Squibb) и телмисартан, но не лозартан, усиливали эндотелий-зависимую либо эндотелий-независимую вазодилатацию, которая оценивалась с помощью различных методов определения кровотока в сосудах предплечья [22-24]. У больных СД 2 типа (СД-2) и АГ олмесартан снижал уровни сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) более эффективно, чем телмисартан, несмотря на отсутствие существенных различий по уровням гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и адипонектина между группами (гр.) олмесартана и телмисартана [25]. У пациентов с нормальным АД и стабильным клиническим течением патологии КА ирбесартан снижал уров-

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические свойства блокаторов рецепторов ангиотензина [12,13]

БРА	Ингибирование прессорного эффекта АТII	Афинность к АТ ₁ , по сравнению с АТ ₂	Время полужизни (часы)	Время до достижения гипотензивного эффекта (нед)	Влияние на систему цитохрома P450	Выделение (приблизительная оценка)	F%	Tmax (часы)	СМАД: снижение среднесуточного исходного АД (САД / ДАД (мм рт. ст.))
Лозартан	25-40%	1,000 – кратное	6-9	3-6	Да (CYP 2C9 и 3A4)	Почки – 35%, печень – 60%	33	1 (3-4 для метаболитов)	11-9/7-5
Валсартан	30%	20,000 – кратное	6	4	Нет данных	Почки – 13%, печень – 83%	10-35	2-4	19-8/12-5
Ирбесартан	40%	8,500 – кратное	11-15	2	Да (CYP 2C9)	Почки – 20%, печень – 80%	60-80	1,5-2	11-10/7-6
Кандесартан	TK	10,000	9	2-4	Незначительный эффект	Почки – 33%, печень – 67%	15	3-4	13-11/9-8
Телмисартан 80 мг	40%	3,000 – кратное	24	4	Нет	Почки – <1%, печень – >97%	42-58	0,5-1	15-11/11-7
Эпросартан	30%	1,000 – кратное	20	2-3	Нет	Почки – 7%, печень – 90%	13	1-2	Нет эффекта
Олмесартан	61%	12,500 – кратное	13	1-2	Нет	Почки – 35-50%, печень – 50-65%	26	1-3	15-13/11-9

Примечание: СМАД – суточное мониторирование АД; CYP, cytochrome – цитохром; F% – биодоступность; Tmax – время достижения пиковой концентрации.

ни маркеров воспаления, таких как молекулы адгезии сосудистых клеток I типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и супероксид, с максимальным снижением к 12 нед. лечения [26]. Уровни регенеративных эндотелиальных клеток-предшественников (endothelial progenitor cells, EPCs) достоверно повышались при приеме лозартана и олмесартана [26-27]. (Известно, что АТ II ускоряет физиологическое старение EPCs.)

В прямых сравнительных исследованиях телмисартан (Микардис) уменьшал средние значения индекса реактивной гиперемии в большей степени, чем валсартан, несмотря на сопоставимое снижение АД при приеме телмисартана и валсартана [28]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано экспрессией и распространением белкового комплекса запирающей зоны (zonula occludens 1, ZO-1), который отвечает за формирование и стабилизацию плотных соединений между смежными эндотелиоцитами. В отличие от валсартана, телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1; такой эффект, по-видимому, обусловлен не зависящими от АТ II механизмами [29].

Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) и истощение резервов системы АОЗ способствует внутриклеточному накоплению АФК, что, в свою очередь, может приводить к повреждению клеточных мембран и гибели клеток. АФК также способствуют развитию ОС – состояния, ассоциируемого с гипертрофией и ремоделированием миокарда.

Кандесартан, телмисартан и валсартан могут уменьшать выраженность ОС, что подтверждается снижением пероксид-индуцируемого повреждения эндотелиоцитов пупочной вены человека, а также снижением содержания в моче 8-эпи-простагландина-F₂ (8-epi-prostaglandin-F₂, PGF_{2a}) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-hydroxy-2'-

deoxyguanosine, OHdG) у больных СД, независимо от сопутствующей терапии ингибиторами АПФ [30,31]. Лозартан и телмисартан уменьшали экспрессию генов NO-синтазы (nitric oxide synthase, NOS) и субъединицы НАДФ-оксидазы (NOx₁, p22^{phox}) у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ [32]. Телмисартан в значительно большей степени уменьшал экспрессию гена NOS, в то время как лозартан преимущественно подавлял экспрессию гена НАДФ-оксидазы.

БРА влияют на тромбоцитарную функцию у человека, взаимодействуя с тромбоксаном А₂ (thromboxane А₂, ТхА₂) в тромбоцитах. Это приводит к подавлению ТхА₂-зависимой активации тромбоцитов. Лозартан (но не его активный метаболит, EXP 3174), ирбесартан, телмисартан и валсартан ингибируют агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев в условиях *ex vitro* [33]. У пациентов с АГ лозартан, но не кандесартан, подавлял агрегацию тромбоцитов, независимо от своего антигипертензивного действия [34]. При стимуляции тромбоцитов человека ТхА₂ *in vitro* было продемонстрировано достоверное, дозозависимое снижение активации тромбоцитов под действием лозартана и ирбесартана. Промежуточный по величине эффект наблюдался при применении телмисартана, наименьший эффект отмечался на фоне приема максимальных доз валсартана (5 x 10⁻⁶ М) и EXP 3174, в то время как применение кандесартана не влияло на активацию тромбоцитов [35]. У предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ активация тромбоцитов в условиях *ex vivo*, регистрируемая по уровням экспрессии р-селектина, подавлялась под действием лозартана. В то же время, при назначении кандесартана и валсартана не наблюдалось снижения количества активированных тромбоцитов [36].

В выполненных ранее исследованиях была продемонстрирована выраженная в различной степени связь между приемом БРА и предупреждением развития и про-

Таблица 3

Исследования БРА у больных АГ и ССЗ

Исследование	Популяция пациентов (n)	Основная конечная точка (средний срок наблюдения)	Лечение, добавляемое к стандартной терапии	Клинические исходы
ВРЛТС [49]	АГ и повышенный риск ССЗ (146838 пациентов с 22666 СС событиями)	Нефатальный инсульт либо цереброваскулярная смерть; нефатальный ИМ либо фатальное ПКА, в том числе внезапная смерть; фатальная СН либо госпитализация в связи с СН	Ингибиторы АПФ либо БРА, по сравнению с плацебо либо иными препаратами	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ: СОР 19% для инсульта, 16% для КБС, 27% для СН, при снижении АД на каждые на 5 мм рт. ст. • Не зависящий от снижения АД кардиопротективный эффект: СОР 9% для КБС • БРА: СОР 26% для инсульта, 17% для КБС, 12% для СН; отсутствие не зависящего от снижения АД кардиопротективного эффекта
VALIANT [55]	Пациенты с ИМ (14808)	ОС	Валсартан в виде монотерапии либо в сочетании с каптоприлом, по сравнению с ингибиторами АПФ	Отсутствие межгрупповых различий по показателям годичной смертности: 12,5% в группе валсартана, 12,3% в группе валсартана и каптоприла, 13,3% в группе каптоприла
UMPIRE [48]	Пациенты, госпитализированные в связи с ОКС (>65 лет) (65493)	Госпитализация в связи с ОКС (400 сут.)	Ингибитор АПФ, по сравнению с БРА в качестве стартовой терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартизованный относительный риск 0,89 (95% ДИ 0,76-1,04; различия статистически не достоверны) • Частота госпитализации: <ul style="list-style-type: none"> – Ингибиторы АПФ - 15,1 случаев на 1000 человеко-лет – БРА - 19,2 случая на 1000 человек-лет
LIFE [51]	ГЛЖ (9193)	Смерть, ИМ либо МИ (4,8 г)	Лозартан, по сравнению с атенололом	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная конечная точка: СОР 13% (0,021) • СС смерть: СОР 11% (0,206) • Инсульт: СОР 25% (0,001) • ИМ: СОР 7% (0,491)

грессирования ремоделирования желудочков, а также связанных с ремоделированием клинических осложнений [37-39]. В эксперименте на собаках, с использованием модели миокардиального повреждения электрическим током, новый БРА DUP 532 не предотвращал увеличение объема и массы миокарда ЛЖ. В то же время, у лабораторных крыс с экспериментальным постинфарктным повреждением миокарда высокие дозы лозартана уменьшали выраженность ремоделирования ЛЖ и снижали экспрессию фетальных генов. При экспериментальной ишемии и реперфузии миокарда у собак валсартан препятствовал прогрессированию ремоделирования инфарктной зоны. В ряде клинических исследований была показана сопоставимая эффективность ингибиторов АПФ (ИАПФ) и БРА в отношении уменьшения размеров желудочков у пациентов с СН либо больных, перенесших острый ИМ [40,41].

Уровень МК, как возможного ФР ССЗ, может снижаться под действием БРА; тем не менее, вплоть до настоящего времени отсутствуют непосредственные клинические доказательства причинно-следственной связи между приемом БРА и уменьшением концентрации МК. Некоторые БРА обладают урикозурической активностью и умеренно снижают уровни МК, по-видимому, за счет пробенецид-подобного действия [42,43]. Этот эффект обусловлен изменением сывороточной концентрации МК, а также непосредственным влиянием БРА на процессы ее реабсорбции.

Отдельные БРА способны модулировать активность PPAR-γ – внутриклеточных рецепторов, контролирующихся углеводный и липидный обмены. Регулируя связыва-

ние кофактора PPAR-γ, телмисартан и ирбесартан обладают селективным модулирующим действием в отношении PPAR. Тем не менее, лишь для телмисартана этот эффект наблюдается при достижении клинической сывороточной концентрации препарата и не зависит от связывания с AT₁-рецепторами [43-45].

Таким образом, выше была представлена характеристика ряда потенциально благоприятных сосудистых эффектов БРА. В сравнительных исследованиях было продемонстрировано, что отдельные БРА различаются по своим плеiotропным эффектам. В связи с этим, возникает вопрос, в какой степени плеiotропные сосудистые эффекты отдельных БРА объясняют кардио- и вазопротективное действия этих препаратов?

Клинические исследования

В ряде клинических исследований было показано вазопротективное действие БРА у больных АГ и высоким ССР, дисфункцией ЛЖ, острым ИМ (ОИМ) и СН (таблица 3) [46-49,51,54-58]. Вместе с тем, число исследований, изучавших сравнительную эффективность отдельных БРА в отношении сосудистых конечных точек, остается ограниченным. Не во всех клинических исследованиях эффективности БРА оценивалось не зависящее от контроля АД кардиопротективное действие этих препаратов. Тем не менее, частота сердечно-сосудистых исходов определялась в каждом исследовании. Наблюдавшееся в данных исследованиях благоприятное действие БРА было, по-видимому, преимущественно обусловлено снижением АД [46].

VALUE. В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) сравнивалось

Таблица 3 (продолжение)

Исследования БРА у больных АГ и ССЗ				
Исследование	Популяция пациентов (n)	Основная конечная точка (средний срок наблюдения)	Лечение, добавляемое к стандартной терапии	Клинические исходы
VALUE [47]	АГ и высокий ССР (мужчины, возраст >50 лет, СД, курение, повышенный ОХС, ГЛЖ, протеинурия) (15245)	СС смерть и СС событие (4,2 года)	Валсартан, по сравнению с амлодипином	<ul style="list-style-type: none"> • СОР статистически не достоверно • Достоверно более выраженное снижение АД при лечении амлодипином (4,0/2,1 мм рт. ст. через 1 мес; 1,5/1,3 мм рт. ст. через 1 г; $p < 0,001$ для обоих сравнений)
CHARM-Alternative [59]	ХСН, ДЛЖ, непереносимость ИАПФ	СС смерть или госпитализация в связи с СН (3,7 мес.)	Кандесартан, по сравнению с плацебо	СОР 23% (0,0004)
Val-HeFT [57]	ХСН (5010; 366 без терапии ИАПФ)	СС заболеваемость и смертность (23 мес.)	Валсартан, по сравнению с плацебо	Заболеваемость и смертность: СОР 13,2% (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,77-0,97)
ONTARGET [61]	Больные высокого риска с ПКА, ППА либо ССЗ или СД с ПОМ (25620)	Комбинированная конечная точка: СС смерть, ИМ, ЦВС либо госпитализация в связи с СН	Телмисартан, по сравнению с рамиприлом Комбинация телмисартана и рамиприла, по сравнению с рамиприлом	<p>Телмисартан, по сравнению с рамиприлом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Относительный риск 1,01 (95% ДИ 0,94-1,09) • Меньшая частота кашля ($p < 0,001$) и ангионевротического отека ($p < 0,01$), большая частота обусловленных гипотензией симптомов ($p < 0,001$); сопоставимая частота синкопальных состояний <p>Комбинированная терапия, по сравнению с рамиприлом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Относительный риск 0,99 (95% ДИ 0,92-1,07) • Повышенный риск обусловленных гипотензией симптомов ($p < 0,001$), синкопальных состояний ($p = 0,03$) и почечной дисфункции ($p < 0,001$) • Более выраженное снижение среднего АД при монотерапии телмисартаном (0,9/0,6 мм рт. ст.) и комбинированной терапии
OPTIMAAL [54]	Больные высокого риска с ОИМ (5477)	ОС ВС либо успешно реанимированные случаи сердечной смерти Фатальный либо нефатальный повторный ИМ Госпитализация в связи с любыми причинами	Лозартан, по сравнению с каптоприлом	<p>ОС:</p> <p>СОР 1,13 [95% ДИ 0,99-1,28]</p> <p>ВС либо успешно реанимированные случаи сердечной смерти:</p> <p>СОР 1,19 [95% ДИ 0,98-1,43]</p> <p>Фатальный либо нефатальный повторный ИМ:</p> <p>СОР 1,03 [95% ДИ 0,89-1,18]</p> <p>Госпитализация в связи с любыми причинами:</p> <p>СОР 1,03 [95% ДИ 0,97-1,10]</p>
CHARM-Added [58]	ХСН, ДЛЖ (2548)	ИАПФ + БРА Комбинированная конечная точка: СС смертность либо госпитализация в связи с СН (анализ ИТТ) (41 мес.)	Кандесартан, по сравнению с плацебо	СОР 0,85 [95% ДИ 0,75-0,96]
ELITE II [56]	ХСН, ДЛЖ Стратификация в зависимости от приема β -АБ (3152)	ОС ВС либо успешно реанимированные случаи остановки сердца (555 дней)	Лозартан, по сравнению с каптоприлом	<p>ОС:</p> <p>ОР 1,13 [95% ДИ 0,95-1,35]</p> <p>ВС либо успешно реанимированные случаи остановки сердца:</p> <p>ОР 1,25 [95% ДИ 0,98-1,60]</p>

Примечание: ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ОР – отношение рисков; ОХС – общий холестерин; ППА – патология периферических артерий; СОР – снижение относительного риска; ЦВС – цереброваскулярное событие; ИТТ, intention to treat – анализ в группах рандомизации; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ПКА – поражение коронарных артерий; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ССР – сердечно-сосудистый риск; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПОМ – поражение органов-мишеней; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОС – смертность от общих причин; ВС – внезапная смерть; n – число пациентов.

Клинические исследования: VPLTCC – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; ELITE II – Evaluation of Losartan in the Elderly Study II; LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction; ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; OPTIMAAL – Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan; VALIANT – Valsartan in Acute Myocardial Infarction; VALUE – Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

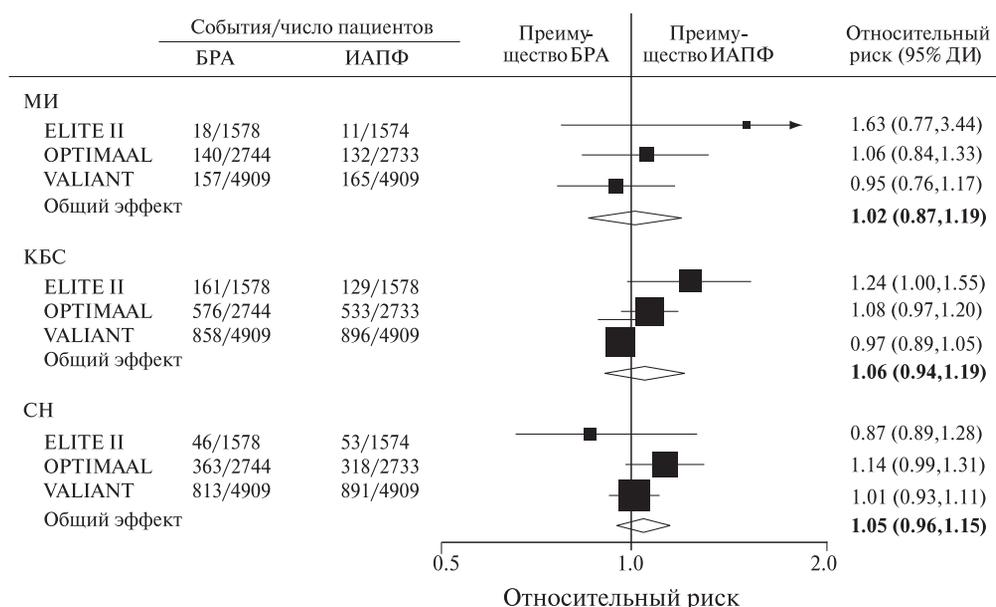


Рис. 1 Мета-анализ 26 крупных клинических исследований, сравнивавших ИАПФ либо БРА с плацебо или другими препаратами, не выявил достоверных различий между ИАПФ и БРА в отношении снижения риска МИ, КБС и СН. Ромбы отражают величину общего эффекта; ширина ромбов соответствует 95% ДИ; центр ромбов соответствует величине относительного риска [49].

не зависящее от снижения АД кардиопротективное действие валсартана в дозе 80-160 мг (Диован) и амлодипина в дозе 5-10 мг (Норваск, Pfizer). Оба препарата назначались совместно с гидрохлоротиазидом (Гхт) в дозе 12,5-25 мг. В исследовании участвовали 15245 пациентов с ранее не леченной и леченной АГ 1 ст. и высоким ССР. Средний срок наблюдения составил 4,2 мес. [47].

Через 1 мес. терапии в гр. амлодипина наблюдалось достоверно более выраженное снижение АД, чем в гр. валсартана – 4,0/2,1 vs 1,5/1,3 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). Через 72 мес. частота основной комбинированной конечной точки – время до развития первого сердечно-сосудистого события (ССС), достоверно не различалась в гр. валсартана (10,6%) и амлодипина (10,4%). Отношение рисков (ОР) составило 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94-1,15; $p = 0,49$. Частота новых случаев СД была достоверно ниже при приеме валсартана (13,1%), по сравнению с терапией амлодипином (16,4%) – ОР 0,77; 95% ДИ 0,69-0,86 ($p < 0,0001$).

Cohort study. В ретроспективном когортном исследовании участвовали > 65 тыс. пожилых пациентов, получавших ИАПФ либо БРА [48]. В исследовании использовался метод подбора на основе балльной оценки (propensity matching), с распределением 3:1. В течение 2 лет наблюдения оценивалась частота госпитализации в связи с острым коронарным синдромом (ОКС), включавшим в себя ОИМ и/или нестабильную стенокардию (НС). Число случаев госпитализации в связи с НС составило 1295. Несмотря на меньшую частоту госпитализации среди больных, принимавших БРА (15,1 событий на 1 тыс. человеко-лет), по сравнению с ИАПФ (19,2 событий на 1 тыс. человеко-лет), достоверного снижения относительного риска отмечено не было – 0,89; 95% ДИ 0,76-1,04. Анализ данных в подгруппах больных СД, атеросклерозом или с СН также не выявил различий по частоте ССС среди участников, получавших ИАПФ либо БРА. Частота ССС у пациентов, получавших различные БРА, не сравнивалась [48].

ВРЛГТС. В мета-анализ ВРЛГТС (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) вошли данные, полученные

в 26 исследованиях: 17 – для ИАПФ, 9 – для БРА, в которых ИАПФ или БРА сравнивались с плацебо либо иными гр. лекарственных препаратов. Целью мета-анализа была оценка различий по влиянию на уровень АД и частоту ССС у пациентов с АГ, СД и наличием в анамнезе коронарной болезни сердца (КБС) либо цереброваскулярной патологии [49]. И для ИАПФ, и для БРА степень снижения относительного риска коррелировала со степенью снижения АД. Среди получавших БРА пациентов снижение АД на каждые 5 мм рт.ст. сопровождалось дополнительным снижением риска инсульта (МИ), КБС и СН на 26%, 17% и 12%, соответственно. При этом ни для ИАПФ, ни для БРА не было выявлено не зависящего от снижения АД благоприятного эффекта в отношении частоты ССС. Это могло быть обусловлено относительно небольшим числом включенных в исследование пациентов.

В 3 исследованиях, непосредственно сравнивавших ИАПФ и БРА, снижение среднего систолического АД (САД) в фазе наблюдения было более выраженным (на 0,7 мм рт.ст.) для больных, принимавших БРА. Степень снижения риска ССС на фоне приема ИАПФ и БРА не различалась. Поскольку полученные доверительные интервалы были достаточно широкими, данные результаты не позволяют окончательно исключить возможность различного влияния ИАПФ и БРА на ССР (рисунок 1) [49].

Гипертрофия левого желудочка

LIFE. ГЛЖ является независимым предиктором риска развития поражения КА (ПКА), острых цереброваскулярных событий и СН [50]. Целью исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) было изучение не зависящих от снижения АД эффектов блокады действия АТ II, путем оценки влияния терапии лозартаном на обратное развитие ГЛЖ и частоту ССС [51].

В двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных гр. вошли 9193 пациента с АГ и ГЛЖ, которые получали лозартан (Козаар) либо атенолол (Тенормин) в течение, как минимум, 4 лет. Прием лозартана приводил к снижению стандартизованного относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая

смерть, МИ и ИМ) на 13%, по сравнению с терапией ателололом ($P=0,021$). В гр. лозартана снижение исходных значений индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ было достоверно более выраженным, чем в гр. ателолола ($p=0,001$) (рисунок 2) [52]. Лозартан также снижал частоту развития новых случаев СД на 25%, по сравнению с ателололом ($p=0,001$) [51].

Лозартан более эффективно, чем ателолол, замедлял повышение сывороточных уровней МК, наблюдавшееся в исследовании LIFE в течение 4,8 лет наблюдения. Снижение частоты основной комбинированной конечной точки при терапии лозартаном в значительной степени (на 29%; 14%-107%; $p=0,004$) объяснялось влиянием на уровни МК [53].

Перенесенный инфаркт миокарда

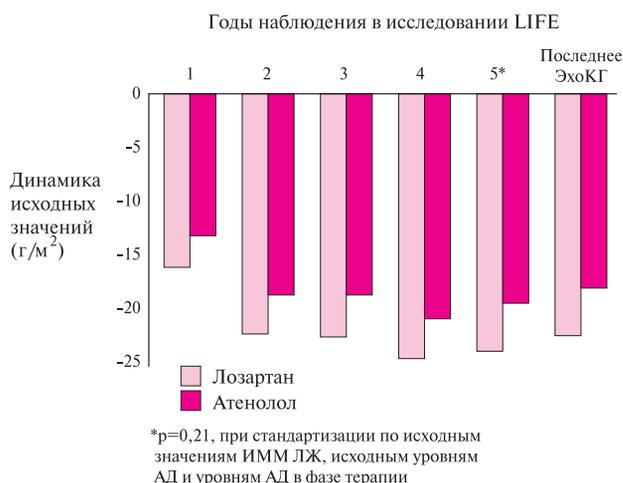
ОПТИМААЛ. Исследование ОПТИМААЛ (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было предпринято с целью сравнения эффективности лозартана и каптоприла (Капотен, PAR) в отношении снижения смертности у больных высокого риска после перенесенного ОИМ [54]. В этом исследовании не было выявлено преимуществ лозартана перед каптоприлом по влиянию на основную конечную точку – ОС. Недостаточные различия показателей ОС свидетельствовали в пользу каптоприла (18% vs 16% в гр. лозартана, соответственно; относительный риск 1,13 ($p=0,07$)). Сходные результаты были получены для дополнительных конечных точек, включавших ВС и успешно реанимированные случаи сердечной смерти, а также фатальный и нефатальный повторный ИМ. При этом переносимость лозартана была лучше, чем переносимость каптоприла; доля прекративших лечение больных была меньше в гр. лозартана (17%), чем в гр. каптоприла (23%) – отношение рисков (ОР) 0,70 ($p<0,0001$).

VALIANT. В исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) оценивалась способность монотерапии валсартаном (Диован) либо комбинированной терапии валсартаном и ИАПФ каптоприлом улучшать выживаемость (снижать ОС), по сравнению с монотерапией каптоприлом, у пациентов с ОИМ в сочетании с дисфункцией ЛЖ и/или СН [55]. В двойном слепом исследовании пациентов рандомизировали в отношении приема валсартана ($n=4909$), валсартана и каптоприла ($n=4885$) либо только каптоприла ($n=4909$). Средний срок наблюдения составил 24,7 мес.

Показатели ОС были сопоставимы при приеме валсартана – ОР 1,00; 97,5% ДИ 0,89-1,11 ($p=0,98$) и комбинированной терапии валсартаном и каптоприлом – ОР 0,98; 97,5% ДИ 0,89-1,09 ($p=0,73$), по сравнению с монотерапией каптоприлом. Несмотря на дополнительное снижение АД, комбинированная терапия валсартаном и каптоприлом не приводила к достоверному снижению частоты ССС, по сравнению с приемом одного каптоприла, а также сопровождалась повышением частоты связанных с лечением побочных эффектов (ПЭ).

Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией

ELITE II. Непереносимость ИАПФ, нередко встречающаяся у больных с систолической СН, послужила причиной оценки БРА как альтернативной терапии для данной клинической гр. В двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly Study II) сравнивалось влияние лозартана (Козаара) и каптоприла (Капотена) на показатели заболеваемости, смертности, безопасности и переносимости терапии у пациентов с клинически выра-



Примечание: ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

Рис. 2 Согласно результатам исследования LIFE, лечение лозартаном (Козааром) приводило к достоверно более выраженному снижению исходных значений ИММ ЛЖ, по сравнению с приемом ателолола (Тенормина) [52].

женной СН ($n=3152$) [56]. Обе гр. лечения достоверно не различались по показателям ОС – 17,7% и 15,9%, соответственно; ОР 1,13 ($p=0,16$) и частоте ВС либо успешно реанимированных случаев остановки сердца – 9% и 7,3%; ОР 1,25 ($p=0,08$). Лозартан обладал лучшей переносимостью, чем каптоприл; число больных, прекративших лечение вследствие ПЭ (например, кашля), было меньше в группе лозартана.

Val-HeFT. В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) с участием > 5 тыс. пациентов с СН II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), у которых симптомы СН сохранялись на фоне стандартной терапии диуретиками, дигоксинном и ИАПФ [57]. По сравнению с плацебо, валсартан (Диован) снижал показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 13,2% – относительный риск 0,87; 97,5% ДИ 0,77-0,97. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по показателям смертности, валсартан продемонстрировал достоверное (27,5%) снижение риска госпитализации в связи с СН.

CHARM-Added. В исследовании CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) изучалась эффективность кандесартана (Атаканда), по сравнению с плацебо, у пациентов ($n=2548$), которым ранее были назначены ИАПФ в связи с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [58]. Средний срок наблюдения составил 41 мес. Дополнительный прием кандесартана достоверно снижал частоту основной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация в связи с ХСН), по сравнению с плацебо – 38% vs 42%; ОР 0,85 ($p=0,011$). Кандесартан также снижал частоту повторной госпитализации в связи с СН, что подтверждало долгосрочный, стабильный положительный эффект этого препарата.

CHARM-Alternative (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Alternative). В данном исследовании изучалась способность кандесартана улучшать клинические исходы у не переносящих ИАПФ больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. По сравнению с плацебо, кандесартан продемонстрировал достоверное (23%) снижение относи-

тельного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации в связи с СН – ОР 0,77; 95% ДИ 0,67-0,89 ($p=0,0004$) [59]. Благоприятный клинический эффект также наблюдался среди пациентов с нефатальным ИМ, нефатальным МИ и коронарной реваскуляризацией в анамнезе. Следует отметить, что при лечении кандесартаном частота госпитализации в связи с декомпенсацией СН уменьшалась на 32% ($p<0,0001$).

Комбинированная терапия в группах высокого риска

Таким образом, остается открытым вопрос о наличии более выраженного благоприятного сосудистого эффекта для комбинации БРА и ИАПФ, по сравнению с назначением одной из этих гр. препаратов. Возможные механизмы потенцирования положительного сосудистого эффекта для БРА и ИАПФ включают усиление продукции кининов, снижение синтеза альдостерона и повышение чувствительности к инсулину. Кроме того, на фоне комбинированной терапии «ускользание» эффектов АТ II, обусловленное действием ИАПФ, может приводить к стимуляции АТ₂-рецепторов. В ряде клинических испытаний были получены данные, подтверждающие роль этих механизмов при сосудистой патологии у человека.

ONTARGET (телмисартан/рамприл). В рандомизированном, двойном слепом исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивались кардиопротективные свойства телмисартана (Микардиса), рамприла (Altace, KING) и комбинации этих препаратов [60]. В исследовании участвовали 25620 пациентов высокого риска, с поражением КА, периферических или мозговых артерий, либо с СД и поражением органов-мишеней (ПОМ). Несмотря на более выраженное снижение среднего АД в гр. телмисартана, по сравнению с гр. рамприла (-0,9/-0,6 мм рт.ст.), не наблюдалось межгрупповых различий по частоте основной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН) [61].

Таким образом, телмисартан не уступал рамприлу в отношении снижения частоты (1) основной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН; и (2) вторичной конечной точки, использовавшейся в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (сердечно-сосудистая смерть, ИМ либо МИ) [62].

При терапии телмисартаном, по сравнению с приемом рамприла, регистрировалось достоверно меньшее число случаев прекращения лечения вследствие развития таких ПЭ, как кашель и ангионевротический отек. В то же время, в гр. телмисартана чаще развивались обусловленные гипотензией симптомы, без увеличения частоты синкопальных состояний. Возникновение связанных с гипотензией симптомов соответствовало более выраженному снижению АД на фоне приема телмисартана.

Общее число случаев постоянного либо временного прекращения терапии вследствие ПЭ было достоверно меньше в гр. телмисартана, чем в гр. рамприла – относительный риск 0,94 ($p=0,02$). Комбинированная терапия телмисартаном и рамприлом приводила к большему снижению АД, однако не сопровождалась достоверно более выраженным снижением относительного риска, по сравнению с монотерапией рамприлом. Кроме того, комбинированное лечение ассоциировалось с повышением частоты ПЭ, таких как гипотензия, синкопальные состояния, почечная дисфункция и гиперкалиемия (рисунок 3) [61].

Иные варианты комбинированной терапии

В ряде ранее выполненных исследований изучалась эффективность БРА в комбинации с прямыми ингибиторами ренина и блокаторами кальциевых каналов (АК).

ALTITUDE (Valturna). В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях комбинация валсартана (Диована) и алискирена (Tekturna) обеспечивала более выраженное снижение АД, по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [63,64]. Следует отметить, что профиль переносимости данной комбинации (Valturna, NOVARTIS) был сопоставим с таковым для плацебо либо каждого препарата по отдельности. В продолжающемся исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) оценивается эффективность комбинации алискирена и ИАПФ либо БРА в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у > 8500 пациентов высокого риска с СД-2 [65].

EX-FAST (Эксфорж). В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании EX-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) была изучена эффективность комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж, Novartis) у больных с недостижением контроля АД на фоне монотерапии [66]. При использовании комбинации амлодипина и валсартана контроль АД был достигнут у ~ 75% пациентов [66].

Azor. Оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии олмесартаном (Беникаром) и амлодипином (Норваском) была выполнена у 1017 пациентов с умеренной и тяжелой АГ и отсутствием контроля АД на фоне монотерапии амлодипином [67]. К 24-ой неделе лечения комбинированным препаратом Azor (Azor, Daiichi Sankyo) контроль АД был достигнут у > 70% больных.

Twynsta. Эффективность и безопасность комбинации телмисартана (Микардиса) и амлодипина (Норваска), по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов, у пациентов с АГ была изучена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании факториального дизайна (4x4), выполненном в параллельных гр. После 8 нед. лечения прием комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг (Twynsta, Boehringer Ingelheim) приводил к достоверно более выраженному снижению АД – контроль САД и диастолического АД (ДАД) у 76,5% пациентов; контроль ДАД у 85,3%; ответ АД на терапию у > 90%, по сравнению с монотерапией телмисартаном либо амлодипином [68].

ACCOMPLISH (Лотензин и Лотрел). В рандомизированном, двойном слепом исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) 11506 пациентов с АГ и высоким риском ССС принимали либо бенazeприл (Лотензин, NOVARTIS) в сочетании с амлодипином (Норваск), либо бенazeприл в сочетании с Гхт. Комбинированная терапия бенazeприлом и амлодипином (Лотрел, NOVARTIS) более эффективно, чем прием бенazeприла и Гхт (Лотензин НСТ), уменьшала частоту ССС. В частности, в гр. Лотрела абсолютный риск снижался на 2,2%, а относительный риск – на 19,6%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90 ($p<0,001$) [69].

Выводы

В клинических исследованиях, вошедших в данный обзор, не ставился вопрос о том, насколько плейотропные

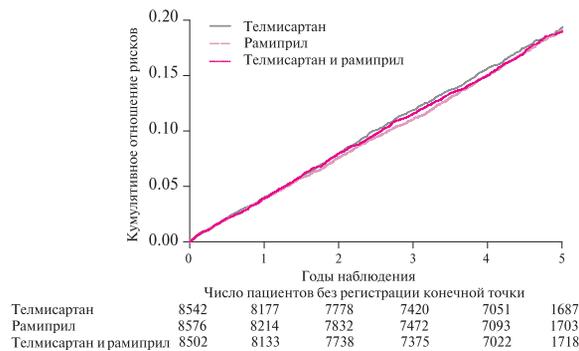


Рис. 3 В исследовании ONTARGET кривые Каплана-Мейера для основной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН) достоверно не различались при лечении телмисартаном (Микардисом), рамиприлом (Altace) и комбинацией этих препаратов [61].

эффекты БРА в сочетании с ИАПФ превосходят благоприятное сосудистое действие при назначении каждого из этих двух классов препаратов по отдельности. Ожидается, что в будущих исследованиях сравнительной эффективности с использованием трансляционных методов будет изучена роль плейотропного действия БРА в отношении влияния этих лекарственных средств на частоту клинических исходов.

Направления будущих исследований

Постоянно увеличивается число клинических исследований, демонстрирующих кардио- и вазопротективное действие БРА у пациентов с различными патологическими состояниями, не ограничивающимися АГ. В исследованиях, находящихся в фазе продолжающегося наблюдения либо набора участников, эффективность БРА оценивается при следующих состояниях:

- ОКС – ирбесартан, валсартан
- ишемия миокарда – валсартан
- фибрилляция предсердий (ФП) – ирбесартан, олмесартан, валсартан, телмисартан
- окклюзирующее поражение артерий – олмесартан, кандесартан, валсартан
- МИ – кандесартан, телмисартан
- митральная регургитация – кандесартан
- гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – кандесартан
- СН – ирбесартан, валсартан

Результаты данных исследований позволят более эффективно дифференцировать влияние отдельных БРА на уровне ССР у пациентов с АГ.

Особый интерес представляет потенциал БРА в отношении снижения риска наиболее частого наруше-

ния сердечного ритма – ФП. ФП сопровождается достоверным повышением риска МИ и ТЭ [70,71]. Терапия БРА ассоциируется с уменьшением частоты как новых случаев, так и рецидивов ФП. Апостериорный (*post hoc*) анализ результатов исследований LIFE, VALUE, CHARM и Val-HeFT продемонстрировал снижение относительного риска новых случаев ФП на 20-35% [72-75]. Вместе с тем, в исследовании GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) прием валсартана не сопровождался достоверным увеличением времени до возникновения первого рецидива ФП, либо снижением доли пациентов с ≥ 2 рецидивами ФП в течение одного года, у больных высокого риска с сердечно-сосудистой патологией, СД либо увеличением размеров левого предсердия (ЛП). Полученные данные свидетельствуют о том, что для уточнения роли БРА в терапии ФП необходимо проведение дополнительных исследований [76].

Продолжается изучение клинического потенциала БРА, в комбинации с чрескожными коронарными вмешательствами, у больных, перенесших ИМ. БРА различаются по своей активности в отношении рецепторов PPAR- γ , что может играть важную роль в профилактике рестеноза (КА). В одном из продолжающихся исследований сравнивается эффективность телмисартана и валсартана в отношении влияния на объем неоинтимы у больных СД с имплантированными стентами, выделяющими зотаролимус (АВТ-578) [77].

В настоящее время продолжается изучение нового поколения БРА, которое может обладать дополнительными механизмами сосудистой протекции, описанной в данном обзоре. Эти механизмы включают антагонизм по отношению к эндотелиновым рецепторам, влияние на активность нейтральной эндопептидазы, высвобождение NO₂, повышение уровней натрийуретического пептида и стимуляцию рецепторов PPAR- γ [78].

Заключение

Постоянно расширяющаяся доказательная база, основанная на результатах экспериментальных и клинических исследований, свидетельствует о важной роли БРА в лечении ССЗ. Будущие исследования позволят расширить представления о свойствах БРА, по сравнению с иными классами сердечно-сосудистых препаратов, а также о различиях между отдельными представителями БРА. В будущем, по всей вероятности, предстоит узнать о многочисленных дополнительных свойствах БРА, не ограничивающихся блокадой AT₁-рецепторов.

Литература

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206-52.
3. Heran BS, Wong MM, Heran IK. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD003822.
4. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2008; 68: 1207-25.
5. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and patho-biology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
6. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 2008; 86: 673-8.
7. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *JHypertens* 2004; 22: 1977-82.
8. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade

- of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-73.
9. Kingston R. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertens* 2004; 22: 1867-8.
 10. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
 11. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245: 315-27.
 12. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 621-36.
 13. Barra S, Vitagliano A, Cuomo V, et al. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers. *Exp Opin Pharmacother* 2009; 10: 173-89.
 14. McConnaughey MM, McConnaughey S, Ingenito A. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 547-59.
 15. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41-6.
 16. Maillard MP, Perregaux C, Centeno C, et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: An insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1089-95.
 17. Miura S, Fujino M, Hanzawa H, et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem* 2006; 281: 19288-95.
 18. Miura S, Kiya Y, Kanazawa T, et al. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 139-46.
 19. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 499-506.
 20. Catt KJ, Mendelsohn FA, Millan MA, et al. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(Suppl 4): S575-86.
 21. D'Amore A, Black MJ, Thomas WG. The angiotensin II type 2 receptor causes constitutive growth of cardiomyocytes and does not antagonize angiotensin II type 1 receptor-mediated hypertrophy. *Hypertension* 2005; 46: 1347-54.
 22. Bragulat E, Larousse M, Coca A, et al. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 191-6.
 23. Benndorf RA, Appel D, Maas R, et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 367-71.
 24. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on post-prandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111: 2518-24.
 25. Nakayama S, Watada H, Mita T, et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetes with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31(1): 7-13.
 26. Navalkar S, Pathasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 440-4.
 27. Bahlmann FH, De Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: A new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005; 45: 526-9.
 28. Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethyl-arginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1305-11.
 29. Bian C, Wu Y, Chen P. Telmisartan increases the permeability of endothelial cells through zonula occludens-1. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 416-20.
 30. Ogawa S, Mori T, Nako K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006; 47: 699-705.
 31. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 198: 22-8.
 32. Takai S, Kirimura K, Jin D, et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. *Hypertens Res* 2005; 28: 593-600.
 33. Guerra-Cuesta JI, Monton M, Rodriguez-Feo JA, et al. Effect of losartan on human platelet activation. *J Hypertens* 1999; 17: 447-52.
 34. Sato Y, Fujii S, Imagawa S, et al. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 31-5.
 35. Monton M, Jimenez A, Nunez A, et al. Comparative effects of angiotensin II AT-1-type receptor antagonists in vitro on human platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 906-13.
 36. Jimenez A, Monton M, Garcia R, et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: Comparison of losartan, candesartan, and valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 406-12.
 37. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of α 1-adrenergic blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034-46.
 38. Pourdjabbar A, Parker TG, Nguyen QT, et al. Effects of pre-, peri-, and postmyocardial infarction treatment with losartan in rats: Effect of dose on survival, ventricular arrhythmias, function and remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1997-2005.
 39. Sawicki G, Menon V, Jugdutt BI. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT₁ receptor blockade. *J Cardiac Fail* 2004; 10: 442-9.
 40. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure. Results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000; 139: 1081-7.
 41. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111: 3411-9.
 42. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 211-7.
 43. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR- γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
 44. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54: 3442-52.
 45. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
 46. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [BPLTTC]. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.

47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
48. Verma S, Mamdani M, Al-Omran M, et al. Angiotensin receptor blockers vs. angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndrome outcomes in elderly patients: A population-based cohort study (UMPIRE study results). *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 286-94.
49. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.
50. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039-44.
51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
52. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
53. Hoieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-9.
54. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
55. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
56. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
57. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
58. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
59. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
60. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
61. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
62. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
63. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007; 370: 1126-7.
64. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20: 11-20.
65. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): Rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71. Epub 2009 Jan 14.
66. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 185-94.
67. Volpe M, Brommer P, Haag U, et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: A randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 11-25.
68. Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 207-13.
69. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
70. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: Focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 67-73.
71. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9.
72. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-91.
73. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
74. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: The VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
75. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *JACC* 2005; 45: 712-9.
76. GISSI-AF Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation). Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
77. Comparison of effects of telmisartan and valsartan on neointima volume in diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00599885?term=Comparison+of+effects+of+telmisartan+and+valsartan+on+neointima+volume+in+diabetes&rank=1>. Accessed February 8, 2009.
78. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009; 32: 826-34.

Поступила 17/06-2011

Психовегетативные и соматические взаимосвязи у больных ишемической болезнью сердца

Т.А. Лиман^{1*}, В.Ф. Виноградов¹, Д.В. Алексеев¹, А.С. Качалова¹, Р.А.Разыграев²

¹Тверская государственная медицинская академия Росздрава; ²МУЗ ГКБ № 6. Тверь, Россия

Psycho-vegetative and somatic associations in patients with coronary heart disease

T.A. Liman^{1*}, V.F. Vinogradov¹, D.V. Alexeev¹, A.S. Kachalova¹, R.A. Razygraev²

¹Tver State Medical Academy; ²City Clinical Hospital No. 6. Tver, Russia

Обзор литературы посвящен вопросу соотношения психоэмоционального статуса у больных различными формами ишемической болезни сердца, с особенностями вегетативной регуляции и клинического течения заболевания, включая прогноз. В работе представлены некоторые методы исследования, позволяющие объективно оценить изменение состояния этих систем и их взаимодействие.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные психические расстройства, вариабельность сердечного ритма, психовегетативные и соматические соотношения.

This literature review is focused on psycho-emotional status in patients with various clinical forms of coronary heart disease (CHD), as well as the specifics of autonomic regulation and clinical course, including CHD prognosis. The authors describe selected methods for objective dynamic assessment of these characteristics and their interrelations.

Key words: Coronary heart disease, borderline psychopathology, heart rate variability, psycho-vegetative and somatic associations.

Психоэмоциональные нарушения, сопровождающиеся вегетативными и соматическими расстройствами, довольно часто встречаются в клинике внутренних болезней [9]. При этом тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) являются ведущими [1,35]. Ярким свидетельством тому служат результаты уникального российского проекта “КОМПАС” (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), которые показали, что распространенность ТДР в популяции не уступает по своей частоте артериальной гипертензии (АГ) [1,8]. При этом выраженная депрессия (Д) имела место в 24 % случаев [8].

Одна из первых работ, посвященных взаимосвязи Д и ишемической болезни сердца (ИБС), была опубликована в 1987г [21]. Авторами было установлено, что Д является фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании, проведенном в 1991-1992 гг., наличие Д определялось как при клиническом обследовании, так и при анкетировании пациентов с использованием шкалы BDI (индекс депрессии Бека). Была установлена взаимосвязь повышенной суммы баллов и кардиальной смерти [23].

Эти данные были подтверждены и другими исследователями; так было показано, что даже при минимальных симптомах Д увеличивается риск смерти при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [16]. В работе [28] показано, что наличие

только 2 из 9 симптомов Д у женщин с острым коронарным синдромом (ОКС) повышало риск возникновения повторного ОИМ и увеличивало вероятность кардиоваскулярной смерти. В мета-анализе, выполненном в 2004г [48] Д после ИМ достоверно ассоциировалась со смертностью от всех причин (ОС) и сердечно-сосудистой смертностью.

В работе [32] было установлено, что пациенты с сопутствующей Д имели большой уровень совокупных ССО в течение последнего года наблюдения, включая рецидивирующую ишемию миокарда, повторные госпитализации вследствие стенокардии, ОИМ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) или аритмии. Вместе с тем, некоторые исследования не подтвердили влияние сопутствующей Д на смертность в пределах 18 мес. после перенесенного ОИМ [33]. Предоставляют также интерес работы [30,31], в которых наличие сопутствующей Д, согласно опроснику BDI, не было предиктором кардиальной смертности или ОС у больных в течение 12 и 36 мес. после перенесенного ОИМ. Прослеживается взаимное влияние Д и смертности, увеличение смертности после ОИМ главным образом в тех работах, авторы которых не оценивали тяжесть самой кардиальной патологии. Такая точка зрения изложена в работе [45].

Вместе с тем, в публикации [17] содержится критика работ [30,31], акцентируя внимание на том, что в исследованиях, не выявивших позитивной ассоциации Д с увеличением

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: TLiman@rambler.ru
Тел.: 8 903 523 04 87

[¹Лиман Т.А. (*контактное лицо) — аспирант кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, ¹Виноградов В.Ф. — заведующий кафедрой, ¹Алексеев Д.В. — доцент кафедры, ¹Качалова А.С. — аспирант кафедры, ²Разыграев Р.А. — заведующий кардиологическим отделением].

смертности после ОИМ, чаще всего отсутствовала достаточная статистическая мощность.

Можно полагать, что среди причин, объясняющих различия полученных результатов, ведущее значение имеют: недостаточный размер выборки, различные методы и сроки оценки Д, методологическое качество исследований [48], проводимая терапия, возраст пациентов, пол, образовательный ценз и другие факторы.

Результаты исследования INTER-HEART, выполненного уже в 21 веке, свидетельствуют о том, что среди основных ФР развития ИМ: дислипидемия (ДЛП), курение, АГ, третьим по значимости являются Д и стресс [42]. Причем совокупный анализ большого числа исследований подтвердил ранее полученные данные о влиянии Д на уровень смертности у больных, перенесших ОИМ. При этом показатели были в 3-6 раз выше, чем у постинфарктных больных, без признаков Д [9,21,23,42].

Таким образом, появившиеся в последние десятилетия данные свидетельствуют, что наличие сопутствующих расстройств аффективного спектра — Д и тревоги (Тр), оказывает негативное влияние на течение и прогноз при ОИМ [6,15]. Это побуждает исследователей к активному научному поиску причин, обуславливающих такую взаимосвязь [35,44], а также возможностей коррекции аффективных расстройств современными психофармакологическими средствами [11]. Изучение упомянутых аспектов представляется важным для оптимизации лечения и реабилитации больных ОКС и улучшения их прогноза.

Расстройства депрессивного спектра при ОИМ встречались в 27,2 % случаев [5], а по результатам исследований [11] 29,0 % случаев. При ОИМ частота Д у женщин в 2-4 раза чаще, чем у мужчин.

Д и Тр — наиболее распространенные реакции на стресс. В норме эмоциогенное включение вегетативных механизмов является приспособительным и не ведет к патологии. При наличии структурных изменений в органах либо при условии чрезвычайной длительности эмоциональных состояний они становятся факторами патогенеза соматического заболевания. В ходе длительных проспективных исследований были получены очевидные доказательства того, что Д и другие психологические факторы являются независимыми ФР развития ИБС и АГ, увеличивая риск развития и повторения сердечно-сосудистых катастроф — ИМ и мозгового инсульта (МИ) [9]. В генезе эмоционального стресса помимо запускающей его значимой ситуации, имеют значение генетические и индивидуальные неустойчивость и предрасположенность к стрессу [7].

Частота и структура психопатологических расстройств у больных с различными клиническими формами ИБС изучалась в Южно-Казахстанской ГМА на базе областного Кардиологического центра. Проведено исследование по выявлению частоты, структуры психопатологических ТДР у больных ОИМ, нестабильной (НС) и стабильной стенокардией напряжения (ССН). У больных ОИМ психопатологические расстройства диагностированы в целом в 88,5 % случаев, в т.ч. тревожно-фобические расстройства — в 27,8 %, депрессивные — в 23,1 %, ТДР — в 37,5 %. Только у 11,5 % больных ОИМ психопатологическое состояние оценивалось как адекватное возникшей клинической ситуации. При НС психопатологические расстройства были выявлены у 87,9 % больных и по своей частоте практически не отличались от таковых при ОИМ. Но структура была несколько иной, достоверно чаще регистрировалась тревожно-фобическая симптоматика со страхом за сердце, за жизнь, за буду-

щее, реже — депрессивные психопатологические расстройства. Это, очевидно, связано с неопределенностью, непредсказуемостью ситуации при НС, когда возможны как улучшение и стабилизация состояния, так и прогрессирование с развитием ИМ. В ответ на острую психотравмирующую ситуацию, каковыми являются для личности ИМ и НС, развиваются Тр и страх, как универсальные психоэмоциональные реакции на все то, что предоставляет угрозу для существования человека, в конкретном случае — тяжелая болезнь [2]. При хроническом течении ИБС время экспозиции человека с психотравмирующей ситуацией удлиняется и Тр почти закономерно осложняется Д, которая является более устойчивой диагностической категорией и требует особого подхода в отношении, как диагностики, так и лечения [1]. По данным прогноза ВОЗ к 2020г ИБС и Д станут лидирующими (1 и 2 место соответственно) причинами сокращения продолжительности жизни жителей планеты [14].

Эмоциональные синдромы — это симптомокомплексы, в картине которых главное место занимают расстройства настроения. Депрессивный синдром (ДС) характеризуют пониженное тоскливое настроение, замедление мышления (идеаторная заторможенность) и двигательная (моторная) заторможенность.

В кардиологическом стационаре Д в ее классическом понимании с характерной триадой признаков — редкое явление, чаще это стертые, атипичные, феноменологически сложные состояния. Особое значение имеют маскированные или соматизированные по своим проявлениям аффективные расстройства. При отсутствии специального скрининга Д при ОИМ часто остается нераспознанной.

Изучение психологических аспектов течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) особенно актуально в свете данных последнего десятилетия о достоверном увеличении сердечно-сосудистой смертности при присоединении ТДР у больных ИБС [9,23]. Поэтому в последние годы пристальное внимание уделяется изучению Д в общей медицинской практике, в т.ч. кардиологии [23,32].

Хорошо известно, что связь внутренних органов, в т.ч. сердца, с корой головного мозга осуществляется посредством вегетативной нервной системы (ВНС). Поэтому расстройство в психоэмоциональной сфере сопровождаются, как правило, изменениями функционального состояния ВНС и иннервируемых ими внутренних органов [3]. Другими словами, речь идет о психовегетативных и соматических взаимосвязях в клинике внутренних болезней, в данном случае при ОКС.

При оценке функционального состояния ВНС считается целесообразным условное выделение трех ее основных характеристик: вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения [3]. Под вегетативным тонусом принято понимать более или менее стабильные характеристики вегетативных показателей в период “относительного покоя”. В его обеспечении участвуют регуляторные аппараты, поддерживающие определенное соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. Вегетативные реакции возникают в ответ на внешние и внутренние раздражения, характеризуют собой вегетативную реактивность. О вегетативном обеспечении позволяют судить вегетативные сдвиги при различных формах деятельности: динамической и статической физических нагрузках (ФН), ортоклиностагической и эмоциональной пробах. Следует особо подчеркнуть, что в качестве показателей, свидетельствующих о вегетативном тонусе, реактивности и обеспечении, используются в первую очередь величины, характеризующие работу сердца как в покое, так и при ФН: число сердеч-

ных сокращений (ЧСС), ударный (УО) и минутный объем (МО), периферическое сопротивление (ОПСС) и т. д. [3]. Поэтому, изучая функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, врач тем самым исследует и вегетативную регуляцию ее деятельности.

Однако необходимо подчеркнуть, что в литературе мало сведений об указанных соотношениях у больных с ОКС и влиянии их на клиническую картину заболевания. Во многом это обусловлено тем, что проводилось изолированное изучение психического статуса или изменений со стороны ВНС [3].

Как известно, повышенная ЧСС — ФР внезапной коронарной смерти, желудочковых нарушений ритма сердца [41] и ишемии миокарда у пациентов с ИБС [37]. По результатам суточного мониторинга электрокардиограммы (СМ ЭКГ), было установлено, что средняя ЧСС у пациентов с ИБС и сопутствующей Д на 5-11 уд/мин выше, чем у пациентов без Д [18,50]. Была также выявлена взаимосвязь между сопутствующей Д и увеличением кардиоваскулярной реактивности в ответ на стрессорные воздействия пациентов с ИБС [20], что подтверждается, однако, не всеми авторами [36].

Несмотря на противоречивые данные, большинство авторов отмечают снижение variability сердечного ритма (ВСР) по показателям временного анализа у больных ИБС с сопутствующей Д, в частности при ОИМ [18,35,39,50]. В некоторых работах [18] прослежена корреляция между тяжестью Д и снижением ВСР. Установлено, что сопутствующая терапия β-адреноблокаторами (β-АБ) снижает вероятность выявления достоверных различий между пациентами с Д и без нее по показателям ВСР [39]. Что касается спектрального профиля ВСР, то однозначной модели изменений в настоящее время нет.

Повышенная variability интервала QT является значимым предиктором аритмических осложнений и ВСС пациентов с ИБС [12], причем эта взаимосвязь может частично модулироваться симпатическим отделом ВНС. В связи с этим представляет интерес работа [19], в которой изучалась variability интервалов QT у пациентов с недавно перенесенным ОИМ. При СМ ЭКГ не обнаружено различий по средней ЧСС, показателям временного и спектрального анализа ВСР и другим ЭКГ-показателям между пациентами с Д и без нее. Однако было установлено, что variability интервала QT, особенно в ранние утренние часы, на которые, как известно приходится пик циркадной частоты ВСС [34], достоверно выше у пациентов с сопутствующей Д.

Одним из обсуждаемых вопросов в медицине остается возможная взаимосвязь между аффективными расстройствами и структурно-функциональными нарушениями левого желудочка (ЛЖ) после ОИМ. В целом ряде исследований, в частности [46], такой связи выявить не удалось, либо она оказалась статистически недостоверной. Однако по результатам крупного международного рандомизированного клинического исследования подтвердилась взаимосвязь между Д и сниженной сократительной способностью миокарда [49].

При изучении ВСР у пациентов с ИБС в сочетании с Д определяется дисбаланс в деятельности ВНС, что может также негативно повлиять на прогноз у этих больных и является многообещающим маркером стратификации степени риска [4]. Различия временных интервалов между последовательными сердечными сокращениями определяется, главным образом, модулирующим действием ВНС на естественный водитель ритма — синусовый узел. Таким образом, ВСР отражает баланс между симпатическими и парасимпатичес-

ким отделами ВНС. Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, промежуточные — у больных с различными органическими заболеваниями сердца, самые низкие — у пациентов с ХСН [10]. Низкая ВСР предполагает повышение активности симпатических и снижение парасимпатических модуляций, либо одновременные изменения в этих отделах ВНС [26].

Анализ ВСР в частотной области применяется, в первую очередь, для выявления и оценки периодических состояний сердечного ритма. При коротких записях (5 мин) выделяют 3 главных спектральных компонента, которые соответствуют диапазонам дыхательных и медленных волн 1-го и 2-го порядка. В литературе соответствующие компоненты получили названия высокочастотных (HF — high frequency), низкочастотных (LF- low frequency) и ниже низкочастотных (VLF- very low frequency). При анализе длительных записей выделяют также ультранизкочастотный компонент (ULF- ultra low frequency) [26].

Органические изменения миокарда и, в особенности, ИМ вносят значительные изменения в регуляторные процессы ВНС [26]: ишемия и ИМ приводят к возникновению областей, как с симпатической, так и парасимпатической денервацией миокарда, при этом возникает локальная гиперчувствительность к катехоламинам. Деструкция локальных желудочковых хеморецепторов, механорецепторов, как афферентных, так и эфферентных нервных волокон, нарушает процессы взаимодействия с высшими нервными центрами. Это ведет к дисбалансу автономной регуляции и гиперактивности симпатических эфферентных влияний с одновременным уменьшением протективных вагусных рефлексов; изменения в геометрии сердца в результате процессов ремоделирования вызывают афферентную гиперстимуляцию чувствительных нервных окончаний. Существуют также экспериментальные данные о снижении эфферентной парасимпатической иннервации сердца после ИМ.

Из вышесказанного следует, что при ОКС происходит существенная перестройка ВНС сердца, что связано как с анатомическими, так и функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатoadреналовой системы (САС) и снижение активности парасимпатического отдела ВНС, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной перестройкой миокарда, что увеличивает электрическую нестабильность и склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма.

Проведенные клинические исследования показали значительное снижение парасимпатической активности в первые нед после перенесенного ИМ, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наивысший [26].

В рамках Multicenter Post-Infarction Program оценивали SDNN на основании СМ по Холтеру на 11 сут. после ИМ у 808 пациентов. Полученные данные показали, что у пациентов с SDNN < 50 мс вероятность риска ВС была в 5,3 раза выше, чем у пациентов с SDNN > 100 мс [29].

При анализе спектральной мощности ВСР считают, что низкочастотный диапазон мощности ВСР отражает совместные изменения тонауса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, в то время как высокочастотный диапазон определяется, в первую очередь, вагусными модуляциями. Установлено, что у пациентов с ИБС снижение ВСР прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышением смер-

ности и частоты возникновения желудочковой тахикардии [29].

Рабочая группа по изучению ВСП при Европейском обществе кардиологов и Северо-Американском обществе электрофизиологов пришла к следующим основным выводам о клиническом значении анализа ВСП у больных ИБС [26]. Среди них:

- сниженная ВСП является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и ВС у больных, перенесших ОИМ.
- для оценки прогноза ВСП целесообразно определять не ранее, чем через нед. после ИМ или перед выпиской больного из стационара.
- прогностическая значимость ВСП возрастает в сочетании с показателями сократимости ЛЖ и данными мониторинга ЭКГ.

Тем не менее, до сих пор не получено ответа на вопрос: относится ли снижение ВСП к патогенетическим механизмам ВСС или оно является только показателем дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС и отражает тяжесть течения ИБС.

Известно, что в цереброспинальной жидкости пациентов с Д повышено содержание кортикотропин-релизинг фактора (КРФ), вырабатываемого в гипоталамусе [24]. Воздействуя на рецепторы передней доли гипофиза, КРФ стимулирует увеличение синтеза и освобождения аденочортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, приводит к гипертрофии коры надпочечников, стимулируя высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. В норме эти процессы непродолжительны, поскольку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) регулируется по типу отрицательной обратной связи. Установлено, что в передней доле гипофиза локализируются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении ГГНС и дальнейшей секреции глюкокортикоидов при стрессе [40]. Однако при депрессии этот механизм обратной связи не работает [52]. Избыточная активация ГГНС характеризуется увеличением уровня кортизола в плазме крови, торможением реакции АКТГ на введение КРФ, отсутствием подавления секреции кортизола после введения дексаметазона [35,44]. Кроме того, отмечают ДЛП, повышение артериального давления (АД), эндотелиальная дисфункция (ЭД) и ингибирование процессов нормального заживления [25,35]. Последний фактор может

негативно сказаться на процессах ремоделирования ЛЖ после ОИМ.

У пациентов с Д отмечаются гиперактивация САС, повышение циркулирующего в плазме норадреналина [43], что приводит к относительной тахикардии, повышению потребления миокардом кислорода, изменениям в системе гемостаза и наряду с гиперкортизонемией к АГ. Доказано также, что чрезмерная активация СНС может стать причиной обратимой тяжелой систолической дисфункции ЛЖ даже у пациентов без ИБС [51].

Известно, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), являющегося неспецифическим маркером воспаления, увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития ОИМ, ХСН и кардиальной смерти [22]. В последнее время установлено, что симптомы Д ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и острофазовых белков, повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- α [22]. Однако данные литературы нередко противоречивы [27].

При рассмотрении клинического симптомокомплекса депрессивного и тревожного состояний можно отметить заметное сходство симптомов. Симптомы психических болезней, как и большинства соматических болезней, многозначны. Тр и Д могут участвовать в патогенезе ССЗ, существенно осложняя их течение [7]. Показано, что при стрессе, Тр (Д) нарушается эндотелиальная функция; наблюдается активация процессов воспаления — увеличение СРБ, лейкоцитов, амилоида-А, ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а также агрегации и тромбообразования, дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, фактора IV, β -тромбоглобулина [13,38,47]; отмечается гиперактивность СНС — гиперпродукция адреналина/норадреналина; снижение ВСП; гиперкортизонемия; снижение выработки ω жирных кислот и фолиевой кислоты. Все эти механизмы изолированно и в сочетании друг с другом способствуют атерогенезу и атеротромбозу [35].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что психоэмоциональные нарушения, в т.ч. Тр и Д, часто встречаются у больных с ОКС, сопровождаются вегетативными и соматическими расстройствами, оказывают неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболевания, что необходимо учитывать при лечении и реабилитации этих лиц.

Литература

1. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. Москва 2005; 24 стр.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна М. Медицинское информ агент-во 2003; 752 с.
3. Виноградов В.Ф. Хроническая ИБС у больных с психо-вегетативными нарушениями. Дис докт мед наук. Тверь 1991; 344 с.
4. Жук В.С. Вариабельность сердечного ритма при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда и ее прогностическое значение для внезапной сердечной смерти. Ультразвук функц диагн 2002; 4: 102-7.
5. Качковский М.А., Крюков Н.Н. Лечение депрессии у больных инфарктом миокарда тианептином. Кардиология 2006; (5): 21-6.
6. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психiatr психофармакотер 2003; 5(5):195-8.
7. Овсянников С.А., Цыганков Б.Д. Психиатрия. Основы клинической психопатологии. М.: Медицина 2007; 335 с.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты исследования "КОМПАС". Кардиология 2005; 8: 37-43.
9. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002, 4: 86-91.
10. Попов В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. РКЖ 2006; 4: 83-90.
11. Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В., Зубарев М.А. Особенности депрессивных нарушений у больных с ОИМ. Материалы симпозиума "Психовегетативные синдромы у терапевтических больных" XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 2000; 18-22.
12. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UKH, et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after

- primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *JACC* 2001; 37: 44-50.
13. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: 34-6.
14. Brundtland GH. Mental health in the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78: 411.
15. Bush DE, Ziegelstein RC, Patel UV, et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment No. 123. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 05-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005.
16. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 8: 337-41.
17. Carney RM, Freedland KE, Sheps DS. Depression is a risk factor for mortality in coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004; 66: 799-801.
18. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 639-47.
19. Carney RM, Freedland KE, Stein PhK, et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003; 65: 177-80.
20. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 458-63.
21. Carney RM, Rich MW, de Velde A, et al. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273-7.
22. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
23. Frasure-Smith N, Lesperans F, Talajic M. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
24. Gillespie ChF, Nemeroff ChB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: 26-8.
25. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 22-34.
26. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
27. Herbert TE, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472-86.
28. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. *Eur Heart J* 2000; 21: 1072-80.
29. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 113: 256-62.
30. Lane D, Carroll D, Ring Ch, et al. Mortality and quality of life 12 Months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001; 63: 221-30.
31. Lane D, Carroll D, Ring Ch, et al. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1179-82.
32. Lauzon C, Beck CA, Huynh T, et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ* 2003; 168 (5): 547-52.
33. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.
34. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131-8.
35. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55: 580-92.
36. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 652-8.
37. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 19-27.
38. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 6: 492-9.
39. Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 765-71.
40. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 293-307.
41. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; 82: 103-10.
42. Rosengren A, Hauken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. www.thelancet.com. September 3, 2004.
43. Roy A, Pickar D, De Jong J, et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 849-57.
44. Sheps DS, Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: 2-5.
45. Stewart RAH, North FM, West TM, et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003; 24: 2027-37.
46. Strik JJ, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004; 56: 59- 66.
47. Suarez EC. C-Reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med* 2004; 66: 684-91.
48. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66: 814-22.
49. van Melle JP, de Jonge P, Ormel J, et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005; 26: 2650-6.
50. Vigo DE, Siri LN, Ladron de Guevara S, et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients >60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 756-60.
51. Wittstein IS, Thieman DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
52. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 693-9.

Поступила 20/09-2011

Функционально-морфологические основы типологии ишемической болезни сердца

А.С. Димов*, А.В. Петрова

Ижевская государственная медицинская академия Росздрава. Ижевск, Россия

Structural and functional base of coronary heart disease typology

A.S. Dimov*, A.V. Petrova

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

По современному пониманию ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляется как гетерогенное (разнородное) заболевание, имеющее свои патофизиологические и патоморфологические особенности. В клинической практике ИБС очень часто сочетается с иной кардиальной и некардиальной патологией, в результате чего формируются особые клинические типы ИБС. В обзоре представлены наиболее изученные из них и, в связи с коморбидностью заболеваний, показаны открывающиеся «горизонты» возможных типов ИБС, что накладывает дополнительные трудности на лечение и профилактику данной патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидность, гетерогенность, типы ишемической болезни сердца.

According to the modern views, coronary heart disease (CHD) is a heterogeneous disease with pathophysiological and pathomorphological features. In clinical practice, CHD often is combined with other cardiac and extra-cardiac pathology, which results in certain clinical CHD types. The review describes the best-known of these types, as well as suggests the potential new types, which might affect early diagnostics and effective treatment of CHD.

Key words: Coronary heart disease, comorbidity, heterogeneity, coronary heart disease types.

Аналитический подход в изучении заболеваний, ориентирует на исследование нозологии в «чистом», изолированном, «нативном» виде. Однако реальность сплошь и рядом усложняет задачу в понимании различных форм этих заболеваний. Как с клинических, так и с методологических позиций заслуживают внимания проблемы классификации и типологии заболеваний, в связи с их коморбидностью, в частности, на примере кардиальной патологии и, особенно, ишемической болезни сердца (ИБС).

Утверждение о гетерогенности ИБС [1] понятно, т.к. согласно классификации, она представлена достаточно разнородными формами, имеющими свои клинико-патофизиологические особенности. Речь идет о стенокардии, впервые выявленной, стабильной (СтСт), прогрессирующей, ранней постинфарктной, остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом и без подъема ST (\uparrow ST и \downarrow ST), инфаркте миокарде (ИМ), постинфарктном кардиосклерозе (ПИКС), аритмическом и астматическом варианте ИБС и внезапной сердечной смерти (ВСС). Однако такое «формальное» деление, безусловно, противоречит существующему положению, которое известно на сегодняшний момент. Во-первых, в «чистом» виде практически ИБС не

бывает. Разве только предположительно ВСС, представляющая собой аритмический вариант ИБС: на 85% фибрилляция желудочков (ФЖ) сердца, а в остальных случаях – брадиаритмия [2]. Во-вторых, не вызывает сомнений, что все эти формы имеют еще много иных возможностей для выражения многогранных и специальных отличий клиники. В первую очередь такая возможность связана с гендерным фактором. Эта очевидная особенность клинического течения ИБС у женщин, обусловлена многими причинами, в т.ч. некоторыми особенностями патогенеза. Для женщин характерно: нетипичность симптомов, бессимптомное течение, непоказательная электрокардиограмма (ЭКГ), неQ-ИМ, более быстрое прогрессирование ИБС. Это можно объяснить меньшим количеством и диаметром коллатеральных сосудов, что подтверждается на коронароангиографии (КАГ) и свидетельствует о высокой частоте микрососудистой эндотелиальной дисфункции (ЭД) и нестенозирующего атеросклероза [3,4].

Типология каждого вида заболевания, бесспорно, связана с этиологией и патогенезом.

В отношении ИБС известно, что существует > 200 факторов риска (ФР), играющих причинную роль [5]. Известно, что для диагностики ИБС достаточно наличие

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: dimov1940@yandex.ru
Тел. (3412) 52-62-01, факс 65-81-67

[Димов А.С. (*контактное лицо) – профессор кафедры госпитальной терапии, Петрова А.В. – аспирант].

любых 3 ФР, но наибольшей прогностической ценностью обладает сочетание из ≥ 4 ФР, которые обеспечивают специфичность и чувствительность 99% и 96%, соответственно [6]. Разные комбинации ФР, позволяют предполагать разные типы ИБС. Международное исследование показало, что 9 ФР: гиперлипидемия (ГЛП), курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные нарушения, привычки питания и употребление алкоголя определяют > 90% случаев в развитии первого ИМ [7]. По крайней мере, существует множество ФР, которые не равнозначны в плане развития ИБС (стенокардии) и ИМ у женщин и мужчин. Установлено, что у женщин с ИМ наибольшее значение имеют: АГ, СД, ожирение (Ож), курение, низкая физическая активность (НФА) [8]. Иначе выглядит спектр ФР при ИБС у женщин молодого возраста (< 55 лет), где (кроме указанных при ИМ) дополнительно существенный вклад вносят гинекологические заболевания и болезни щитовидной железы, но только в ассоциации с АГ. Без АГ значимой остается только ГЛП [9]. У больных ИБС даже элементы системы гемостаза у женщин по сравнению с мужчинами отличны по более высокому исходному уровню фибриногена (ФГ), фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена (ИАП), исходного уровня антитромбина III, протеина С и др. [10].

Различные элементы патогенеза, например, изменения миокарда в связи с ИБС, как причина влияют на особенности ИБС, создавая своеобразие течения заболевания. Исходя из параметров индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС \geq 0,45) ЛЖ, в настоящее время определяют три типа гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [11, 12]. К ним относится адаптивный (концентрический) характер ГЛЖ (КГЛЖ), когда имеет место пропорциональное увеличение мышечного, сосудистого и интерстициального компонентов миокарда, а при избыточном росте последнего развивается эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ), что определяют как дезадаптивное ремоделирование [13]. Доказательством «специфического» влияния ремоделирования ЛЖ, служит факт развития у больных с изолированной ИБС дезадаптивной ЭГЛЖ, в отличие от больных изолированной АГ (ИАГ), при которой возникает адаптивная КГЛЖ. В случае их сочетания (АГ+ИБС) возникают элементы обоих типов, но с более высоким уровнем фракции выброса (ФВ) и толщины стенок [13]. Степень ГЛЖ у больных ИБС зависит не только от АГ, существуют и другие механизмы ее развития кроме повышенного АД [14]. Более того, обнаружена связь стенокардии с функциональным классом (ФК) – I-II или III-IV, и структурно-геометрическими изменениями: либо адаптивной формы ремоделирования, либо дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, соответственно [15]. Кроме ремоделирования миокарда независимым предиктором поражения коронарных артерий (КА) можно рассматривать кальциноз аортального клапана [16].

Атеросклероз и/или ремоделирование сосудов как системное поражение всех сосудистых бассейнов также влияет на ИБС. Ригидность магистральных сосудов, определяемая по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) >12 м/сек в аорте, имеет значение как независимый ФР, коррелирующий с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и поражением «органов-мишеней» (ПОМ) [17]. Обнаружена прямая корреляци-

онная зависимость СРПВ с толщиной комплекса интимомедиа (ТКИМ), количеством пораженных КА по результатам КАГ и ФК стенокардии [18]. Все эти «следствия» становятся «причинами» или элементами своеобразия ИБС по сравнению с ее «чистым» вариантом.

Особым типом ИБС представляется безболевого ишемия миокарда (ББИМ), которая встречается у 2,5-10% мужчин, не предъявляющих жалоб и у 58% больных АГ [19-21]. Прогностическая значимость эпизодов ББИМ весьма существенна. Это маркер дестабилизации течения ИБС и развития осложнений в 87,5% случаях. Наиболее высокий риск возникает, когда длительность ББИМ > 50 мин/сут., и смещение ST >3 мм [15]. ББИМ редко бывает изолированной и, естественно, влияет на течение любого типа ИБС.

Известны и «национальные» (русские) особенности ОКС. К ним относятся: средний возраст больных 61 год vs «среднемирового» - 63,5 года; частота распространения у мужчин в 57,8% и 72,2% случаях, соответственно [22]. Имеет значение для развития ИБС характер ангиального приступа, как в количественном, так и качественном отношении. По данным популяционного регистра, оценка шансов (от 4 до 7,6) последующего развития острого ИМ (ОИМ) при нестабильной стенокардии (НС) отчетливо зависела от 4 клинических форм течения ИБС, перечисленных по возрастанию шанса: впервые возникшая стенокардия; учащение приступов стенокардии, существующей ранее, без изменения их характера; учащение приступов стенокардии с изменением их характера; затяжной приступ > 20 мин, не купирующийся нитратами [23]. С увеличением возраста больных появляется тенденция к снижению количества случаев трансформации диагноза ОКС в ИМ, что, возможно, объясняется таким своеобразием ИБС как феномен ишемического прекодиционирования у пациентов с длительным анамнезом стабильного течения ОКС [24]. Среди больных, госпитализированных по поводу ОКС, отдаленный прогноз у женщин существенно хуже, чем у мужчин [25].

ИМ и/или его последствия также влияют на характер течения ИБС и на ее исходы. Во многих публикациях есть ссылки, что в РФ ежегодно случается ИМ у 0,2-0,6% мужчин 40-59 лет [3], а в возрасте 60-64 года в 3 раза чаще – в 1,7% случаях. У женщин он имеет место в 1,5 [26] или в 2,5-5 раз реже [3], чем у мужчин. В большинстве случаев ИМ сопровождается прогрессированием течения ИБС [24]. В частности, возникали особенности ремоделирования аорты у лиц, перенесших ИМ, причем степень и характер изменений отличались от таковых при АГ [27]. Особенности самого ИМ: передняя локализация, величина конечно-систолического индекса ЛЖ и др., достоверно чаще связаны с риском клинической манифестации хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение первого года [28].

У больных, перенесших ИМ, риск смерти выше, чем без ИМ в той же возрастной категории, и > 1/3 погибают внезапно и больше в первый год после ИМ [29]. По-видимому, поэтому среди лиц, перенесших ИМ, случаев с 1 ИМ было отмечено у 69,7%, с 2 – у 25,3%; с 3 – 3%, с 4 – у 2%, с 5 ИМ – у 0% больных. Фатальная характеристика ИБС представлена структурой смертности: при наличии перенесенного 1 ИМ – в 12,5%, при 2 – в 15,4%, при 3 – в 20%, при 3 – в 33,3% случаях [30].

Известно, что нарушения ритма сердца (НРС) часто определяют прогноз жизни (Шойхет Я.Н. с соавт., 2008).

У больных ИБС НРС чаще наблюдали у мужчин, чем у женщин в 47% и 21% случаев, соответственно [26]. Нет сомнений, что различные виды НРС создают определенные условия для формирования особенностей течения ИБС. У больных ОКС с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП) достоверно более часто регистрировали смерть от инсультов (МИ), а с пароксизмальными – частые эпизоды НС [31].

В настоящем анализе ИБС намеренно не рассматривается ВСС, ввиду малого числа источников в литературе в интересующем ракурсе, и ИБС в виде ХСН, ввиду противоположной ситуации – а именно, необычайно обильного и противоречивого информационного поля, что требует отдельного обсуждения проблемы.

Таким образом, учет самых естественных и изначальных различий больных в связи с полом и возрастом, этиологией и патогенезом ИБС указывает на наличие типовых особенностей ИБС. В плане понимания типов ИБС можно было бы провести классификацию как минимум по следующим критериям: преобладание острых или хронических состояний, наличие очаговой или диффузной ишемии миокарда, преобладание ББИМ или болевой формы, наличие или отсутствие ремоделирования с ГЛЖ, преобладание КГЛЖ или ЭГЛЖ, наличие или отсутствие дилатации ЛЖ, присутствие или нет НРС, развитие или нет ХСН, наличие диастолической или систолической дисфункции и др., где каждый указанный критерий в принципе можно подразделить на еще более частные случаи, как по качественным, так и количественным показателям.

Были изложены условно «внутренние» аспекты гетерогенности ИБС.

В реальной практике встретить отдельно ИБС и АГ практически не возможно. В одних источниках указывалось, что АГ имела место у 50% больных ИБС [17]; по другим – этот показатель выше. В структуре больных ИБС АГ встречается у мужчин и женщин в 90% и 87%, соответственно [26]. Например, в Татарстане распространенность в популяции ИБС – 9,8%, а АГ – 32%, а их сочетаний (АГ+ИБС) – 8,1% случаев [32], т.е. в 79,4% случаев ИБС сочеталась с АГ. Нахождение пораженных КА в 79,3% случаях было при наличии АГ [33]. АГ была наиболее частым ФР в когорте пациентов с ОИМ – 78% случаев [34] и с ОКС – 81,7-84% [35,36], где только следующими в списке, соответственно, были при ОИМ и ОКС: курение – 39% и 69%, ДЛП – в 60% и 65%, АО – 25% и 48,6% случаев [34,35].

При сочетании АГ и ИБС, в изменении клиники последней, безусловно, играли определенную роль гендерный фактор и иные патоморфологические и патофизиологические ситуации. У женщин при ИБС преобладали такие сопутствующие заболевания, как: АГ (84%), СД-2 типа (СД-2) (12%) и Ож [37]. Само сочетание ИБС и АГ у 387 обследованных (в сравнении с контролем) было чаще у мужчин (85%), и при этом преобладала КГЛЖ, а у женщин чаще (92%) была изолированная АГ, и преобладала ЭГЛЖ [38]. У мужчин с АГ преобладала гиперсимпатикотония, что чаще сопровождалось желудочковыми аритмиями и ассоциировалась с КГЛЖ [38].

Однако дело не только в частоте сочетаний с АГ, но и в «качестве» самой АГ, в частности, ее суточном ритме. Об этом свидетельствовала прогностическая значимость показателей суточного мониторирования АД (СМАД) у больных ИБС с НС. На фоне выявленной структуры

видов суточного ритма: dipper (нормальное снижение АД ночью) – в 18%, non-dipper (недостаточное снижение АД ночью) – в 68%, night-peaker (устойчивое повышение) – в 9%, over-dipper – в 5% случаях, установлено, что все случаи ИМ и иных сердечно-сосудистых событий (ССС) были зафиксированы только у типа non-dipper [39].

В последних клинических рекомендации по АГ (2008), указано, что, несмотря на то, что величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости, все равно АГ считается гетерогенным заболеванием, имеющим отчетливые клинко-патогенетические варианты [40,41]. Не углубляясь в типы патофизиологии (гипо- или гиперрениновая, гипер- или гипокинетическая и т.д.), а только учитывая степень (ст.) по величине АД и стадию АГ, уже следует предполагать ее различные влияния на особенности течения ИБС. И это определенно было показано по таким факторам как: длительность АГ, пол, возраст, ст. и особенности распределения Ож у больных [42].

Как упоминалось выше, «присутствие» АГ отражалось на форме и течении ИБС появлением ГЛЖ, при которой происходило увеличение содержания коллагена в миокарде, что приводит к развитию его ригидности [11]. Теоретически считается облигатным явлением возникновение ГЛЖ при АГ, хотя она встречалась лишь в 59% случаях [11]. Тем не менее, если больные АГ не лечились, то по данным 3-летнего наблюдения, частота ГЛЖ возрастала во времени наблюдения с 57% до 77% случаев [43]. Выяснилось, что характер ремоделирования миокарда значим для типологии ИБС. Больные с КГЛЖ характеризуются большей частотой стенокардии напряжения низких ФК. Среди пациентов с ЭГЛЖ значительно больше распространены формы ИБС высоких ФК и ИМ в анамнезе [44].

Варианты реагирования сердца при АГ различны [42]. Несколько иначе формируется структура ГЛЖ у пациентов с АГ пожилого возраста, где достоверно чаще встречается КГЛЖ, чем ЭГЛЖ [44]. У не лечившихся больных АГ отмечено увеличение частоты систолической дисфункции ЛЖ и одновременно правого желудочков (ПЖ) сердца [43]. Влияние АГ не только на ЛЖ, но и на ПЖ сердца было замечено и ранее. При изучении АГ ранних (1-2) стадий было показано, что изменения в виде гипертрофии происходят больше в ПЖ, чем ЛЖ как на основании ЭКГ данных [45-47], так и по эхокардиографическим (ЭхоКГ) результатам [48,49]. Это в свое время отмечалось и патоморфологами [50-52].

Триада основной кардиальной патологии (ИБС, АГ, ХСН) имеет общность многих элементов патогенеза и причинно-следственных связей, и значительную часть общих ФР [53,54]. По этой же причине к группе примыкает СД. Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД в 3-4 раза выше, чем в популяции, и протекает он тяжелее, т.е. у них чаще был ИМ и МИ [55,56]. Только в момент диагностики клинически выраженного СД-2 уже в 50% случаях выявлялись ССЗ, где ИБС отмечалась у 8-20% больных [57,58], а по последним данным СД сочетался с ССЗ в 100% случаев [59], в т.ч. с ОКС – в 22% случаев [36].

Если государственный регистр по СД фиксировал частоту АГ при этом заболевании у 80%, то при активном ее выявлении – у 90% лиц [60]. Вне всякого сомнения, СД также обеспечивает специфичность изменений миокарда: миокардиальная микроангиопатия, избыток коллагена и

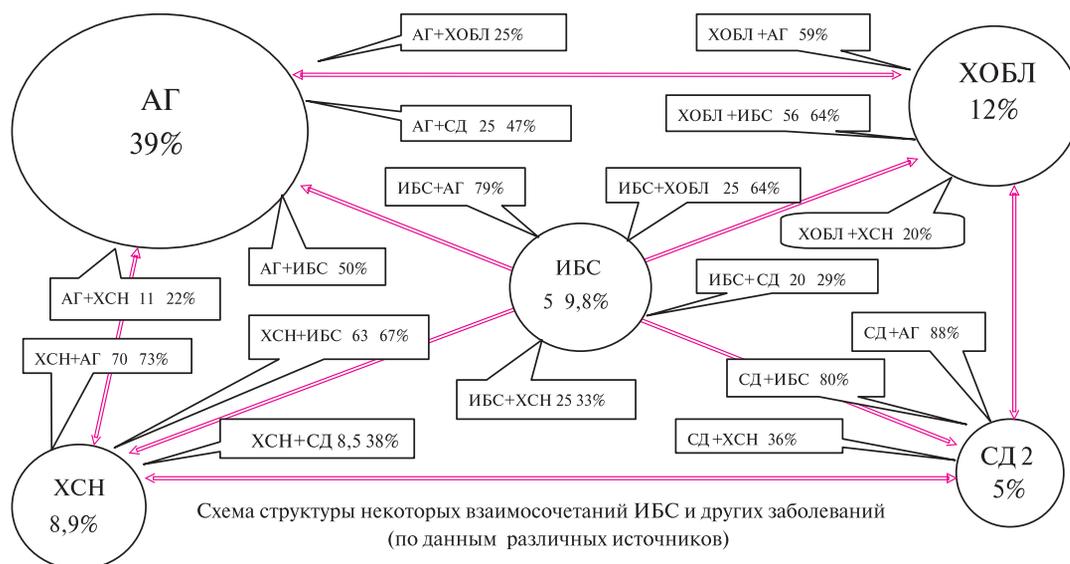


Схема структуры некоторых взаимосочетаний ИБС и других заболеваний (по данным различных источников)

Примечание: 1-показатели в кругах – распространенность в популяции; 2-показатели вне кругов – удельное значение сочетания двух патологий.

Рис. 1 Схема структуры некоторых взаимосочетаний ИБС и других заболеваний (по данным различных источников).

фиброза [55]. Позитронно-эмиссионная томография у больных СД-2 фиксирует коронарный резерв на 37% ниже даже при отсутствии атеросклеротического поражения КА, чем соответствующий показатель у людей того же возраста. Стресс-ЭхоКГ у 50% больных СД находит транзиторное снижение локальной сократительной способности ЛЖ без гемодинамических поражений КА [61].

Отсюда понятны результаты Фремингемского исследования, показавшие, что у больных СД причина смерти до 80% случаев является ИБС [62]. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов на стадии СД и на стадии предСД указывается та же причина смерти у 75% больных СД [63]. При сочетании ИМ+СД+ХСН смертность в первый год составляет 66% [55]. Гликемия у больных СД-2 сопровождала течение ОИМ с большей частотой осложнений и фатальных исходов, они были чаще в остром периоде, и в основном связаны с кардиогенным шоком – в 53,5% и аритмиями – в 25,4% случаев [64].

Метаболический синдром (МС), включающий в себя ДЛП, высокий индекс массы тела (ИМТ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), АГ встречается у 5-20% населения [65]. Он также по многим патогенетическим аспектам «родственен» выше рассмотренным заболеваниям и нередко либо сопровождает, либо индуцирует их, в т.ч. ИБС. Например, при СД-2 80% лиц имеют Ож, и, наоборот, после ИМТ=22 кг/м² с каждой единицей риск СД увеличивается на 25% [66]. Реципрокность (или взаимность связи) МС имеется практически со всеми ССЗ. В частности, при ИБС он отвечает за клинико-ангиографические особенности течения заболевания [67].

Следует помнить и о других частых проявлениях коморбидности ИБС, также накладывающих своеобразие на течение основного заболевания. У 1100 больных, кому была выполнена пластика КА, коморбидность представлена следующей сопутствующей патологией: АГ – до 60,2%; гастродуоденальной – до 38,8%; бронхиальной – до 21,9%; СД – до 19% случаев [68]. Совершенно убедительные свидетельства образования клинико-патогенетических особенностей ИБС выявлены при ее сочетании с

хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Эта патология после 45 лет наблюдается у 56,7% (из 2446) госпитализированных с ИБС. У них в 2 раза чаще был Q-ИМ, отмечалось увеличенное число случаев ББИМ (до 62,4±11,5 vs 22,8±11,1 мин/сут.) и глубины снижения ST; склонностью к сложным нарушениям ритма (38% и 21,9%) и более раннему (на 4,3±0,6 года) развитию ХСН. Сам ИМ имел чаще осложнения: острая СН, разрыв миокарда, аневризма ЛЖ, мерцание предсердий, желудочковые НРС [69].

Приведенные выше данные свидетельствуют о возможности и реальности существования значительной мозаичности клинической картины ИБС, как по причинам «внутреннего», так «внешнего» характера в связи с АГ, СД, МС и др. патологией и их различных вариантов проявлений в патоморфологическом и патофизиологическом отношении у конкретного больного.

Если даже не вдаваться в детали, то два заболевания, например, ИБС и АГ при одновременном существовании, непременно взаимно влияют на клиническую картину друг друга. Заболевание ИБС будет различным в двух ипостасях, а именно: варианте ИБС+АГ (когда со временем к ИБС присоединяется АГ) или варианте АГ+ИБС (когда со временем к АГ присоединяется ИБС). Если учитывать третью нозологию, например СД, то таких вариантов естественно уже будет больше, а именно шесть: ИБС+АГ+СД; ИБС+СД+АГ; АГ+СД+ИБС; АГ+ИБС+СД; СД+ИБС+АГ; СД+АГ+ИБС, и каждый из них будет иметь свою клиническую картину. Если при изучении морфофункциональных типов СН у больных, перенесших ИМ, обнаружены своеобразия метаболизма, присущие систолическому или диастолическому варианту ХСН [70], то следует ожидать, что и при сочетании различных нозологий эти своеобразия метаболизма будут непременно.

Рассмотренный выше круг фактов предопределяет необходимость изучения целого ряда аспектов.

Во-первых, если ареал взаимно «тяготеющих» заболеваний при их парном сочетании как-то вырисовывается на основании изложенных выше и других литературных

данных (рисунок 1), то при тройной и более комбинации, достаточно трудно определить какой из вариантов ИБС, измененный коморбидным заболеванием, чаще встречается в популяции и на практике у врача.

Во-вторых, каков будет прогностический вектор каждой нозологии при такой комбинации, и каков будет в целом исход ИБС? Крайне своевременное напоминание редакции журнала «Сердце» (по материалам Фремингемского исследования) в плане вторичной профилактики ССЗ о необходимости учета сопутствующих заболеваний для улучшения прогноза риска ИБС [71].

И, наконец, как правильно (адекватно) построить тактику лечения и профилактику осложнений ИБС? По крайней мере, в программе АЛЬТЕРНАТИВА (АнтиангинаЛЬная эффекТивность и пЕРеносимость кораксаНА (ивабрадина) и оценка качестВА жИзни пациентоВ со стаБильной стенокардией (эпидемиологическая часть)) показано, что добиться одной из важнейших целей терапии ИБС – частоты сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 60 с помощью β -адреноблокаторов оказалось возможным лишь у 7,9% больных, где «помехами» могли оказаться такие сопутствующие заболевания, как бронхиальная астма (БА), встретившаяся в 7,3%, ХОБЛ – в 17,1%, поражение периферических артерий – в 16,8%, депрессия – в 14,2% случаях и другие заболевания [72].

Избежать этих проблем сейчас невозможно и тем более сложно будет в дальнейшем в связи с нарастанием явления коморбидности. Проблема по своим масштабам труднообозримая. Чтобы понять ее сошлемся на довольно известную в мире математики формулу – факториал, которую вывел шотландский математик Джон Стирлинг в 1736 г [73]. Из нее вытекает, что при сочетании 4 нозологий (например, еще и ХОБЛ) будет 24 варианта ИБС, при – 5 (например, ХСН) будет – 120 вариантов ИБС, при 6 (например, хроническая болезнь почек – ХБП) – 720, при 7 – 5040 вариантов и т.д.

Если учитывать «частные» варианты ИБС, как самостоятельные заболевания, – СтСт, ОИМ и/или ПИКС, НРС, ХСН (что собственно существует на практике), и иные наиболее распространенные заболе-

вания – АГ, СД, ХОБЛ, ХБП, заболевания соединительной ткани [74] или шире – костно-мышечной системы, которая по данным МЗ РФ с 1990–2006 гг. выросла с 8,6 до 15,5 млн. случаев [75], а также БА, частота которой в РФ у взрослых составляет 5,6–7,3% [76], то учет всех этих 10 типов страданий (например, у одного пациента) даст 3 628 800 вариантов течения ИБС. Допустим, что на изучение и осмысление взаимосвязей и взаимозависимости, указанных выше 10 заболеваний, составляющих каждый из этих вариантов сочетаний с ИБС, исследователю (или врачу) понадобится один час, то время необходимое для осмысления подобного числа вариантов придется потратить равное 9941,9 году или 165,7 жизням (продолжительностью в 60 лет). Конечно, комбинация из 10 заболеваний у одного больного маловероятна, но повседневные встречи с 4–6 нозологиями у одного больного освещается во многих источниках.

Совершенно очевидно, что и в этом случае врачу становится уже не под силу учитывать все тонкости взаимоотношений такой комбинации. Если принимать во внимание еще и ст. тяжести каждой нозологии (как минимум их бывает три), либо иные метаморфозы (осложненный или «женский» вариант течения и т.д.), то число таких «типов» (сочетаний и течений коморбидных заболеваний) не будет поддаваться врачебному контролю.

По-видимому, выход необходимо искать по двум направлениям. Либо всю информацию обо всех заболеваниях накапливать в электронном варианте и подвергать ее преобразованию по специальным программам (что перспективно, но трудоемко и длительно по времени), либо необходимо находить наиболее статистически частые (типичные!) варианты комбинаций ИБС и преимущественно заниматься только их изучением. Объективно напрашивается необходимость создания классификации типологических вариантов ИБС и их статистической иерархии.

Проблема существует, она поставлена практикой, она предопределяет действия практического врача. Ответ – за всеми.

Литература

1. Возможности реального улучшения прогноза и качества жизни больного ишемической болезнью сердца. Дискуссия за круглым столом. Ведущий Е.И. Чазов. Тер архив 1996; 9: 10–8.
2. Мазур Н.А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактики). Сердце 2006; 1: 24–32.
3. Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Гендерные различия у больных с инфарктом миокарда. Ж Серд недост 2008; 3: 137–43.
4. Гуревич М.А., Архипова Л.В. ИБС у женщин: некоторые особенности патогенеза и терапии. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард. 06–08.10.2009; М: 108, № 0259.
5. Оганов Р.Г. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца В: Болезни сердца и сосудов: Руководство. Ред. Чазов Е.И. М: Медицина; 1992, т. 2: 155–77.
6. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудоспособного населения Москвы. Сердце 2007; 1: 41–38.
7. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Камбегова А.А. и др. Роль факторов риска атеросклероза в развитии ишемической болезни сердца у мужчин молодого возраста. Тер архив 2009; 5: 50–4.
8. Аникин В.В., Романова Т.О. Особенности факторов риска при инфаркте миокарда у женщин. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07–09.10.2008; М: 30, № 0059.
9. Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г. Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое и популяционное исследование). РКЖ 2004; 2: 34–7.
10. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Баринов В.Г. и др. Половые различия в состоянии системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2002; 5:18–22.
11. Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. Ж Серд недост 2003; 4: 187–9.
12. Рюхина И.Ю., Смирнова Е.В., Митюгов А.С. и др. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: клинико-инструментальные сопоставления. Сердце 2006; 6: 296–300.
13. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого

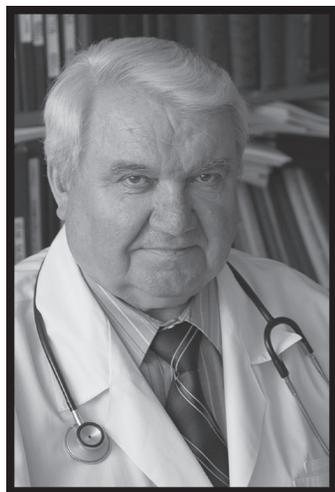
- желудочка при ХСН. Ж Серд недост 2003; 2: 107-10.
14. Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. и др. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца. РКЖ 2005; 4: 47-52.
 15. Закирова А.Н., Альбеева З.Р., Карамова И.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность в клинической практике в Республике Башкортостан. Ж Серд недост 2008; 3: 104-6.
 16. Пелиновская Л.И., Демко И.В., Зубкова О.В. и др. Частота выявления и характер поражения коронарных артерий у больных с кальцинозом аортального клапана. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 271, № 0677.
 17. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Артериальная ригидность у больных артериальной гипертензией. Современное состояние вопроса и перспективы продвижения от научных исследований к практике. Сердце 2008; 6: 335-7.
 18. Вдовенко С.В., Кузнецов В.А. Оценка расчетного показателя скорости пульсовой волны как маркера коронарного атеросклероза. Данные ультразвукового исследования. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 64, № 0146.
 19. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. Сердце 2002; 6: 276-82.
 20. Мазур В.В., Пун Ч.Б. Безболевая ишемия миокарда и состояние левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца. В: От исследований к клинической практике. Росс нац конгр кард 08-11.10.2002; С-Пб: 241.
 21. Закирова А.Н., Ханнанова Г.М., Фахретдинова Е.Р. Бессимптомная и малосимптомная ишемия миокарда у больных гипертонической болезнью. В: От исследований к клинической практике. Росс нац конгр кард 08-11.10.2002; С-Пб: 145.
 22. Абseitова С.Р., Байдаулетова З.С., Алипова Г.Ш. Результаты европейского регистра острого коронарного синдрома. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 14, № 0019.
 23. Зяблов Ю.И., Гарганеева А.А. Нестабильная стенокардия: оценка шансов последующего развития ОИМ по данным популяционного регистра. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 152, № 0367.
 24. Алферов С.П., Свистов А.С., Рыжман Н.Н. и др. Прогностическая ценность скинтиграфии миокарда с ^{99m}-Тс у больных ОКС. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 25, № 0046.
 25. Алексеев Д.В., Разыграев Р.А., Лиман Т.А. Отдаленные исходы острого коронарного синдрома – результаты полугодового годового наблюдения. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 18, № 0027.
 26. Лошакова О.Д., Никулина Н.Н. Трудности диагностики ИБС у женщин В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 220. № 0540.
 27. Воронова Е.И., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Особенности ремоделирования аорты у лиц, перенесших инфаркт миокарда. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 75, № 0174.
 28. Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Вишневыский А.Ю. и др. Факторы риска раннего развития сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 42. № 0089.
 29. Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. Сердце 2007; 6: 64-8.
 30. Тищенко О.В. Клинико-статистическое исследование смертности от острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. Здрав Росс Федер 2002; 5: 23-5.
 31. Донецкая О.П., Евдокимова М.А., Глейзер М.Г. и др. Пароксизмальная фибрилляция предсердий при поступлении, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом больных острым коронарным синдромом. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 120, № 0288.
 32. Шакирова Р.М., Галявич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами сердечной недостаточности. Ж Серд недост 2005; 2: 72-3.
 33. Кардашевская Л.И. Пораженность коронарных артерий у больных ИБС в Донецком регионе по данным плановой коронароангиографии. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 169, № 0411.
 34. Малафеев А.В., Корнева В.А. Анализ факторов риска острого инфаркта миокарда по материалам кардиологического отделения скорой медицинской помощи. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 225, № 0553.
 35. Гузь И.О., Маргарян М.В. Влияние «классических» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость пациентов, перенесших острый коронарный синдром, по данным одногодичного мониторинга. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 105, № 0250.
 36. Лебедева Л.В., Довгальук Ю.В. Анализ лечения острого коронарного синдрома в условиях кардиологического отделения. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 214, № 0526.
 37. Королева Е.Б., Юрьева С.В., Лебедь В.Г. Распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний при ИБС у женщин. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 190, № 0471.
 38. Хозинова Н.Ю., Царева В.М. Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертензией в зависимости от пола и возраста. РКЖ 2005; 3: 20-4.
 39. Гульязева Е.П., Полковникова Т.Г. Прогностическая значимость показателей суточного профиля артериального давления у больных ИБС, нестабильной стенокардией. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 106, № 0251.
 40. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр, 2008) ВНОК. Приложение к ж «Кардиоваск тер профил» 2008; 7 (6).
 41. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии. Сердце 2008; 3: 136-8.
 42. Конради О.А., Рудомонов О.Г., Захаров Д.В. и др. Варианты реагирования сердца при гипертонической болезни – распространенность и детерминанты. Тер архив 2005; 9: 8-16.
 43. Грачев А.В., Аляви А.Л., Раимжанов А. Ремоделирование левого желудочка сердца и изменения внутрисердечной гемодинамики у больных артериальной гипертензией по данным трехлетнего наблюдения. В: Перспективы российской кардиологии. Росс нац конгр кард 18-20.10.2005;

- М: 89.
44. Барсуков А.В., Багаева З.В., Васильева Л.А. и др. Распространенность ИБС и хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от особенностей ремоделирования левого желудочка. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 42, № 0091.
 45. Полоцкая Е.П. Клиническое значение метода аксонометрической трактовки электрокардиограммы при гипертонической болезни. Тер архив 1957; 5: 89-93.
 46. Довгялло Г., Сипарова Л.С., Виталев Е.А. Развитие гипертрофии правой половины сердца у больных гипертонической болезнью (по данным ЭКГ). Здрав. Белоруссии 1983; 2: 18-20.
 47. Gottdiener JS, Gay JA, Maron BJ, et al. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertrophic response of the "nonstressed" ventricle. JACC 1985; 6 (3): 550-5.
 48. Жданов О.И., Салам Саид, Комаровский Р.Р. Состояние правого желудочка и взаимодействие между желудочками у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2000; 11: 45-9.
 49. Зотов Д.Д., Бодлевич Л.Н. Диастолическая дисфункция правого желудочка у больных гипертонической болезнью. Матер. VI Всероссийского съезда кардиологов. Москва 2000; 56.
 50. Вейль С. С. Изменения правого желудочка сердца при гипертонической болезни и атеросклерозе. Арх патол 1966; 11: 18-22.
 51. Есипова И.К. Легочные гипертензии. В: Руководство по кардиологии: Ред. Е. И. Чазов. М: Медицина; 1982. Т. 1: 495-506.
 52. Азизов В. А., Джамилев Р. Р. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом. Кардиология 1998; 5: 45-8.
 53. Ольбинская Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН. Ж Серд недост 2002; 1: 17-8.
 54. Маколкин В.И. Возможности лечения артериальной гипертензии, сочетающейся с атеросклерозом крупных сосудов. Сердце 2006; 8: 401-3.
 55. Джахангиров Т.Ш. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, заболеваемость и прогноз. Ж Серд недост 2005; 3: 124-31.
 56. Барбараш О.Л., Азаров А.А. Острый коронарный синдром у пациентов с сахарным диабетом. Эффективность инвазивных вмешательств на коронарных артериях. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 41, № 0087.
 57. Savage PJ. Cardiovascular complications of diabetes mellitus; what we know and what we need to know about their prevention. Ann Intern Med 1996; 124: 123-6.
 58. Sowers JR, Lester MA. Diabetes and Cardiovascular Disease. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 3): 14-20.
 59. Бородина М.А. Кардиальные проблемы при хронической обструктивной болезни легких у пациентов пожилого возраста. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 52, № 0114.
 60. Онучин С.Г., Елсукова О.С., Онучина Е.Л. Распространенность артериальной гипертензии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и с синдромом диабетической стопы. Клин мед 2009; 1: 45-9.
 61. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004; 1: 5-8.
 62. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем. Сердце 2004; 1: 9-12.
 63. Европейские рекомендации по ведению пациентов на стадии диабета и на стадии преддиабета (основные положения). Редакционная статья. Сердце 2007; 1: 17-63.
 64. Панова Е.И. Влияние гликемии при госпитализации на течение острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и отдаленный прогноз. В: Кардиология: реалии и перспективы. Росс нац конгр кард 06-08.10.2009; М: 268, № 0671.
 65. Чазова И.Е. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Акт вопр артер гиперт 2007; 15: 6-9.
 66. Фишман Б.Б., Фишман Н.Б., Куприн П.Е. и др. Половозрастные особенности распространенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением различной степени. Сердце 2008; 3: 187-9.
 67. Яхонтов Д.А., Бухтий Н.Г. Клинико-ангиографические особенности у больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом при наличии, либо отсутствии абдоминального ожирения. В: Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Росс нац конгр кард 07-09.10.2008; М: 431, № 1066.
 68. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Блеткин А.Н. и др. Реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование и стентирование? Клин мед 2008; 3: 13-7.
 69. Коломеец Н.М., Бакшеев В.И., Увайсова К.У. Клинико-патогенетические особенности ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и эффективность лечения триметазидином. Клин мед 2008; 6: 38-43.
 70. Молчанов С.Н., Люсов В.А., Говорин А.В. и др. Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. РКЖ 2005; 2: 18-25.
 71. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Редакционная статья. Сердце 2007; 1: 4-24.
 72. Перепеч Н.Б. Коррекция частоты сердечных сокращений у больных стабильной ИБС: позиция β -адреноблокаторов. Сердце 2008; 4: 207-11.
 73. Стирлинг Джон. Большая советская энциклопедия (БСЭ). 2 издан., 1956 г. Т.4: 8.
 74. Стрюк Р.И., Леонова. Е.А., Тедикова Н.С. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных ревматоидным артритом. Тер архив 2008; 5: 16-20.
 75. Насонова В.А. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Тер архив 2008; 5: 5-8.
 76. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Ред. А.Г. Чучалин. М: Издательский дом «Атмосфера» 2007; 104 с.

Поступила 11/03-2011

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЛЮСОВА ВИКТОРА АЛЕКСЕЕВИЧА

24/09/1938 — 11/09/2011



11 сентября 2011 г ушел из жизни профессор Виктор Алексеевич Люсов, выдающийся деятель науки, талантливый врач.

Свой путь в медицине Виктор Алексеевич начал в 1961 г, в год окончания 2-го Московского медицинского института. Отработав три года в Целинограде, он стал аспирантом

кафедры госпитальной терапии. С того времени жизненный путь профессора Люсова был неразрывно связан с кафедрой. В 1974 г он возглавил ее и беспрерывно заведовал, воспитав более 110 кандидатов и 20 докторов медицинских наук, более 1000 ординаторов и интернов.

В.А. Люсов внес неоценимый вклад в развитие отечественной медицины. Всю жизнь он посвятил кардиологии, исследуя и разрабатывая новые методы лечения инфаркта миокарда, нарушения работы системы свертывания крови, артериальной гипертензии, аритмий сердца; был пионером внедрения в практику блоков интенсивной терапии для кардиологических больных и метода тромболитика при инфаркте миокарда. Активно заботясь об усовершенствовании системы здравоохранения, он работал на посту Главного кардиолога России (1979-1994), был главным терапевтом IV Главного управления МЗ РСФСР (1987-1991), председателем Научного совета Министерства здравоохранения РСФСР по сердечно-сосудистым заболеваниям (1979-1991), был Первым и Почетным президентом ВНОК, членом правления Европейского общества кардиологов. В.А. Люсов — академик РАЕН, Академии проблем качества. Работая более сорока лет в РГМУ (2-м МОЛГМИ им.Н.И. Пирогова), в т.ч. в должности декана лечебного факультета, он основал кафедры поликлинической терапии, функциональной диагностики, клинической фармакологии, которые возглавили его ученики.

Будучи преемником академика АМН СССР П.Е.Лукомского, Виктор Алексеевич продолжил заниматься проблемами гемостаза и микроциркуляции при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях легких, печени; под его руководством были установлены причины развития у больных ИБС феномена диссеминированной и локальной внутрисосудистой коагуляции крови. Этой теме посвящена его монография “Тромбозы и геморрагии в клинике внутренних болезней” (1976). За исследования в области гемостаза он и его соавторы неоднократно награждались медалями ВДНХ СССР, а в 1991 году за цикл работ по развитию научных основ патогенеза внутрисосудистого свертывания крови, его диагностики, профилактики и лечения и внедрение их в практику В.А.Люсов был удостоен звания лауреата Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

В 1980-81 г. кафедра госпитальной терапии, возглавляемая В.А.Люсовым, принимала самое активное участие в подготовке к открытию новой многопрофильной больницы № 15. Вся дальнейшая работа кафедры по сей день связана с этой клиникой.

В 1996 г профессор В.А. Люсов основал Российский кардиологический журнал и до последнего дня был его главным редактором.

Всесторонне одаренный человек, Виктор Алексеевич был в составе Олимпийской сборной СССР по фехтованию, совершил восхождение на Эльбрус, основал и был первым президентом Общества апитерапевтов России, получил диплом воздухоплавателя в Кении, был Почетным донором СССР. Из-под его пера и в его редакции вышло более 600 научных работ, в т.ч. монографии, руководства, альбомы.

Редколлегия и издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” скорбят в связи с тяжелой утратой и выражают глубокие соболезнования родным, близким, друзьям и коллективу кафедры госпитальной терапии.

Светлая память о замечательном человеке, большом ученом, прекрасном враче-клиницисте навсегда останется в наших сердцах.



Всероссийское научное общество кардиологов
Самарский Государственный Медицинский Университет
Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
ESC cardiologists of tomorrow

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов

«Кардиология: на стыке настоящего и будущего»

1-2 июня 2012г. г. Самара

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Первом международном форуме молодых кардиологов, который состоится в г. Самаре.

Регистрация и публикация тезисов для участников моложе 40 лет – бесплатно
Языки Форума: русский и английский

Формы участия в форуме: научный доклад, представление клинического случая, участие в дискуссии/круглом столе, «How to do session»

Формы представления докладов: Устный доклад, модерлируемый постер

Подача заявок на участие/тезисов/клинических случаев осуществляется через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы сателлитные симпозиумы и выставка.

Важные даты:

15 ноября 2011 – 01 февраля 2012 • Прием тезисов

01 апреля 2012 • Предварительная программа

Официальный сайт форума
www.samaracardio.ru

По всем вопросам можно обращаться по адресу
samaracardio@gmail.com

ОТЧЕТ

о проведении Российского национального конгресса кардиологов и IX съезда кардиологов России, 11-13 октября 2011 года

Успешно завершил работу **Российский национальный конгресс кардиологов и IX съезд кардиологов России** (далее Конгресс), который проходил с 11 по 13 октября 2011 г. в Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук.

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

Почетный президент Конгресса: Чазов Е.И., академик РАН и РАМН, директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития

Председатель Оргкомитета Конгресса: Оганов Р.Г., президент ВНОК, академик РАМН.

Заместители председателя Оргкомитета Конгресса — Карпов Р.С., академик РАМН, директор НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Мартынов А.И., академик РАМН, Московский государственный стоматологический университет, Шляхто Е.В., член-корреспондент РАМН, профессор, директор ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Конгресс является самым масштабным Национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В последние годы интерес к Конгрессу и число его участников постоянно увеличивались. В 2011 году в работе Конгресса приняли участие 3960 специалистов, в том числе 310 участников из стран СНГ (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Латвия, Молдова, Таджикистан, Узбекистан, Украина). Третий год в работе Конгресса участвуют кардиологи стран дальнего зарубежья. В этом году в Россию приехала представительная делегация из Италии (28 человек), Турции (21 человек), Польши (18 человек), а также кардиологи из Германии, Греции, Великобритания, Франции, Швейцарии, Бельгии и США.

Высокий научный и образовательный уровень мероприятий Конгресса обеспечило участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов и организаторов здравоохранения. Во время открытия Конгресса выступили академик РАН и РАМН Чазов Е.И., академик РАМН Оганов Р.Г., профессор Панос Вардас, президент-элект Европейского общества кардиологов. На первом пленарном заседании Конгресса академик РАМН Бузиашвили Ю.И. представил данные о современных диагностических возможностях сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные научные направления Конгресса: фундаментальные исследования в кардиологии, новые медицинские технологии в кардиологии, новые подходы к терапии сердечно-сосудистых заболеваний, интервенционная кардиология, хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний, проблемы реабилитации кардиологических больных, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, совершенствование организации кардиологической службы, школы для практических врачей по диагностике, лечению и профилактике основных сердечно-сосудистых заболеваний.

Информационными партнерами Конгресса выступили официальный сайт ВНОК (www.scardio.ru), журналы «Российский кардиологический журнал», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Радиональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиология» и «Фарматека», газета «Медицинский вестник».

Все этапы подготовки Конгресса и его программа освещались в Интернете на официальном сайте ВНОК www.scardio.ru. Впервые работа Конгресса была освещена в известных социальных сетях. Церемония открытия Российского национального конгресса кардиологов транслировалась на сайте www.Internist.ru.

К Конгрессу были изданы: Научная программа; Сборник тезисов, включающий 853 работы; Сборник клинических рекомендаций ВНОК; Каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий.

В формировании научной программы Конгресса кроме секций ВНОК приняли участие 5 Российских научных обществ

и ассоциаций, Европейское общество кардиологов, Турецкое общество кардиологов и Ассоциация кардиологов Италии.

Научная программа Конгресса включала: 2 пленарных заседания, 47 сателлитных симпозиума, 61 научная сессия, а также лекций, встречи с экспертами, круглые столы, школы для врачей, заседания дискуссионного клуба и интерактивную дискуссию, стендовую сессию (3 дня), конкурс научных работ молодых ученых. Программа Конгресса отражала последние достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее актуальные проблемы медицинской науки и практики в области кардиологии. Научная программа Конгресса вызвала огромный интерес у широкой медицинской общественности.

Впервые в рамках Конгресса проведены объединенные сессии ВНОК с зарубежными научными обществами и ассоциациями: 1 сессия с Европейским обществом кардиологов, 1 сессия с Турецким обществом кардиологов, и 1 сессия с Ассоциацией кардиологов Италии. Результатом этих сессий стал не только обмен научным опытом, но и достижение договоренностей о международном сотрудничестве в области проведения научных, образовательных мероприятий и издательской деятельности.

В Конкурсе научных работ молодых ученых по специальности кардиология, приняли участие 34 человека из медицинских учреждений и ВУЗов России. Победители и призеры Конкурса (6 человек) получили Дипломы, научную литературу, памятные подарки и денежные премии.

В рамках Конгресса проходила выставка с участием 72 экспонентов. Центральное место на выставке занимал стенд ВНОК, который пользовался большой популярностью у участников Конгресса. На стенде была представлена информация о деятельности ВНОК, научная литература. В 2011 году впервые были представлены стенды Европейского общества кардиологов и Всемирной организации сердца. В экспозиции принимали участие 11 издательств. Выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий была тесно связана с научной программой Конгресса. Участники Конгресса имели возможность не только ознакомиться с новейшими препаратами, представленными на выставочных стендах ведущих фармацевтических компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности препаратов на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

На заключительном пленарном заседании были представлены и утверждены следующие рекомендации для практических врачей:

- Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике
- Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
- Национальные рекомендации по допуску к занятиям спортом и участию в соревнованиях спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы
- Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных
- Клинические рекомендации по профилактике первичного инсульта

На заседании был заслушан и обсужден отчет президента ВНОК академика РАМН Оганова Р.Г. за отчетный период который получил положительную оценку. В рамках IX съезда кардиологов России прошло отчетно-выборное заседание делегатов, на котором состоялись выборы президента и правления ВНОК. Президентом ВНОК единогласно был избран член-корреспондент РАМН Шляхто Е.В. Академик РАМН Оганов Р.Г. был избран почетным президентом ВНОК. Вице президентами ВНОК избрали академика РАМН, член-корреспондента РАН Беленкова Ю.Н., профессора Бойцова С.А., профессора Галевича А.С., профессора Карпова Ю.А., профессора Шальнову С.А. Были приняты изменения и дополнения к Уставу ВНОК.

Председатель оргкомитета Российского национального конгресса кардиологов и IX съезда кардиологов России, академик РАМН

Р.Г. Оганов

Ответственный секретарь
Российского национального конгресса кардиологов
и IX съезда кардиологов России,
д.м.н., профессор

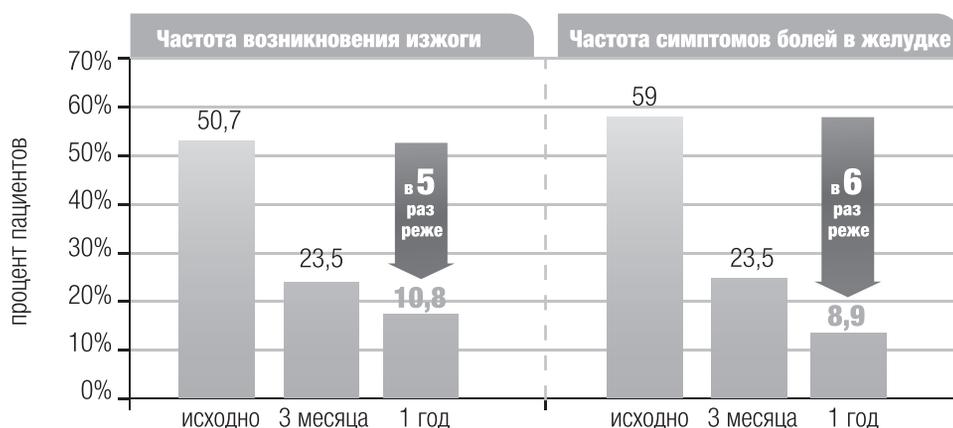
М.Н. Мамедов



ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴

АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



¹. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. ². Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998,11:205-16. ³. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993,15(2):314-20. ⁴. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002,36(1):163-6.